

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 10 Juin 1896, à 1 heure

PAR

Camille BLANC

Né à Saint-Bonnet (Hautes-Alpes), le 4 juillet 1868

317

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HÉMOGLOBINURIE

PAROXYSTIQUE ESSENTIELLE

Président : M. STRAUS, professeur.

MM. POTAIN, professeur.

Juges :

GAUCHER

WIDAL

Agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1896

317

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553824_0103

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 10 Juin 1896, à 1 heure

PAR

Camille BLANC

Né à Saint-Bonnet (Hautes-Alpes), le 4 juillet 1868

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HÉMOGLOBINURIE
PAROXYSTIQUE ESSENTIELLE

Président : M. STRAUS, professeur.

Juges : { MM. POTAIN, professeur.
GAUCHER } *Agrégés.*
WIDAL

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1896

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY.
	DEBOVE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	TERRIER.
Pharmacologie	FOUCHET.
Thérapeutique et matière médicale	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie expérimentale et comparée	STRAUS.
	SEE (G.)
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux	TILLAUX.
Clinique chirurgicale	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique d'accouchement	TARNIER.
	PINARD.

Professeur honoraire :

M. PAJOT.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.
ACHARD	GLEYS.	RICARD.
ALBARRAN.	HARTMANN.	ROGER.
ANDRÉ.	HEIM.	SEBILEAU.
BAR.	LEJARS.	THIERY.
BONNAIRE.	LETULIE.	THOINOT.
BROCA.	MARFAN.	TUFFIER.
CHANTEMESSE.	MARIE.	VARNIER.
CHARRIN.	MENETRIER.	VILLEJEAN
CHASSEVANT.	NELATON.	WALTER.
DELBET.	NETTER.	WEISS.
GAUCHER.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILBERT.	trav. anatomiques.	WURTZ.
GILLES DE LA TOURETTE.	RETERER.	

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

On donne le nom d'hémoglobinurie paroxystique essentielle ou hémoglobinurie à frigore (*Mesnet*), à une affection caractérisée par des attaques, où, au milieu d'un cortège d'accidents nerveux plus ou moins accusés, apparaissent des urines hémoglobinuriques.

Ces attaques surprennent généralement un homme en bonne santé apparente, elles se répètent pendant un temps donné, sous l'influence d'une cause toujours la même, et qui est pour le plus grand nombre de malades le refroidissement. Enfin, elles peuvent cesser d'elles-mêmes; la période des crises prend fin, seule, ou sous l'influence de médications variées et le malade guérit, sauf à rentrer à un moment donné, sous des influences mal déterminées, dans une nouvelle période de crises.

Telle est la définition que l'on peut donner de cette maladie, définition seulement clinique, car la clinique seule forme une base solide et indiscutable à cette affection.

C'est Harley le premier, qui, en 1865, rapporte la première observation d'hémoglobinurie; il s'agissait d'un homme, ancien paludéen, qui avait des attaques d'hématurie intermittente, que Harley n'hésita pas à rapporter à l'influence palustre.

Puis, d'autres auteurs rapportèrent des faits analogues, d'abord en Angleterre : Dickinson, Gull (intermittent hæmatinuria), Murchison, Pavy (paroxysmal hæmaturia), Hassal qui avait remarqué l'influence des saisons (winter hæmaturia) 1865 ; puis Thudicum (intermittent cruenturesis) ; Warburton, Begbie (1875) ; W. Roberts qui écrivit l'article « paroxysmal hæmatinuria » dans le « Reynold's system of medecin » (1879).

En même temps, plusieurs auteurs s'attachaient à démontrer, qu'il s'agissait dans ces cas, non pas d'hématurie vraie, mais d'hémoglobinurie ; c'est-à-dire que c'est la partie importante du globule, l'hémoglobine, et non le globule entier qui passe dans l'urine ; c'est d'abord Pavy, mais surtout Scheidlen qui fit cette démonstration en 1872. Peu à peu les observations se multiplièrent, et on essaya d'établir la pathogénie de cette affection : en Allemagne, Kobert, Kuessner (paroxysmal hæmoglobinurie), Lichtheim qui publia un important mémoire sur le « periodisch hæmoglobinurie » ; en Italie, Murri, professeur à Bologne dont le travail très consciencieux est un modèle d'analyse clinique ; en France enfin, Clément qui publia la première observation dans notre pays, Lépine, qui publia dans la Revue mensuelle de 1880 une observation d'hémoglobinurie périodique chez un Brightique ; enfin Mesnet, qui en 1881, à propos d'une nouvelle observation, mit la question au point, et dont le travail est une date importante dans l'histoire de l'hémoglobinurie paroxystique.

En même temps, l'hémoglobinurie paroxystique ne restait pas un syndrome isolé ; on décrivit l'hémoglobinurie dans diverses maladies infectieuses et dans les intoxi-

cations. Déjà d'ailleurs, dans les faits publiés, on pouvait remarquer qu'il y avait des faits d'hémoglobinurie paroxystique pure, vraiment essentielle, et d'autres où l'hémoglobinurie n'était pas réellement paroxystique, mais bien seulement périodique comme le fait de Lépine. Déjà par conséquent, on avait tendance à rapprocher tous les faits où l'hémoglobinurie était le symptôme le plus frappant, sans tenir compte des autres signes. Mais, en 1881, Mesnet, dans son excellent travail, montre nettement comment on doit envisager la question ; il établit le rapport de cause à effet entre l'action du froid et l'apparition de l'accès d'hémoglobinurie ; il sépare tous les états secondaires deutéropathiques où l'hémoglobinurie est subordonnée à des lésions facilement appréciables, comme le fait de Lépine ; il insiste sur le caractère essentiel de l'affection qui est d'apparaître sous forme d'attaques ; il constitue enfin l'unité pathologique d'un type clinique bien net, l'hémoglobinurie paroxystique.

Il eut toutefois le tort de ne vouloir reconnaître comme cause des accès que le seul refroidissement, et il nous paraît qu'à ce point de vue, le cadre de l'affection doit être un peu élargi.

Après lui, les auteurs ont surtout cherché à expliquer la pathogénie de cette maladie ; mais, perdant de vue l'affection elle-même, ils n'ont plus envisagé que le symptôme hémoglobinurie. Et alors sont venues les recherches sur l'hémoglobinhémie qui parut un moment expliquer toute l'affection, mais fut bientôt démontrée fautive par M. Hayem ; pendant que d'autres auteurs cherchaient à rétablir la théorie rénale de l'hémoglobinurie.

Mais ces derniers, plus peut-être que les autres, perdirent de vue les autres symptômes de l'affection ; c'est ainsi que Delabrosse, sous l'inspiration de M. Robin, fit sa thèse sur l'hémoglobinurie en général. Avec M. Robin il admet deux variétés d'hémoglobinurie : l'une vraie, l'autre toxique, et dans l'hémoglobinurie vraie il reconnaît différentes formes, paroxystique, périodique, prébrighitique, postbrighitique ; et l'hémoglobinurie paroxystique disparaît aussi au milieu d'autres maladies où l'hémoglobinurie est ainsi un des symptômes.

Enfin des auteurs récents en arrivent à nier l'existence de l'hémoglobinurie paroxystique comme type morbide distinct. M. Brault, dans l'article hémoglobinurie du *Traité de Médecine*, pense que c'est un accident au cours d'une maladie générale, ou d'une modification profonde de la crase sanguine.

M. Lepine en fait une manifestation de la syphilis, en séparant les cas dus à l'impaludisme, qui formeraient un groupe à part.

M. Courtois-Suffit, dans le *Manuel de Médecine*, affirme catégoriquement que l'hémoglobinurie paroxystique sera bientôt rayée de la liste des entités morbides.

MM. Vaquez et Marcano s'expriment ainsi en parlant de l'hémoglobinurie : « Elle peut apparaître au cours d'une maladie bien constituée, et disparaître pour ne jamais revenir ; elle peut au contraire se manifester par crises plus ou moins espacées, alors que la maladie primitive qui lui a donné naissance, s'est déjà en apparence effacée par le temps. L'hémoglobinurie peut être dite

alors paroxystique. Est-elle pour cela essentielle ? Nous ne le pensons pas. »

Seul, parmi les auteurs récents, Azalbert, dans sa thèse en 1892, sous l'inspiration de Du Cazal, affirme l'existence de l'hémoglobinurie comme entité morbide.

C'est cette idée que nous voulons reprendre et soutenir à nouveau.

Pour nous, l'hémoglobinurie paroxystique constitue bien un type morbide ayant une existence autonome ; cette existence est nettement démontrée par la clinique.

Nous esquisserons dans un premier chapitre l'étude clinique de l'affection, nous verrons que, si l'hémoglobinurie est le symptôme en réalité le plus frappant, il n'est pas le seul, que peut-être même il n'est pas le plus essentiel, car il y a des crises avortées où il peut manquer complètement.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons la pathogénie de cette affection, et il nous semble qu'il est nécessaire d'y distinguer deux parties : la physiologie pathologique du symptôme hémoglobinurie ; et, d'autre part, la pathogénie de l'affection elle-même, pathogénie des autres symptômes de la crise, et des périodes de crises.

Enfin, nous terminerons par un court chapitre sur la nature de la maladie, et la manière dont nous croyons devoir l'envisager.



CHAPITRE PREMIER

Etude clinique

Comme son nom l'indique, l'affection qui nous occupe est caractérisée par ce fait, qu'elle se manifeste sous forme de crises. C'est tout d'un coup, au milieu d'une bonne santé apparente, que la crise se produit. Quelquefois on trouve noté dans les observations des causes prédisposantes à la crise, des chagrins, de violentes contrariétés morales ; puis l'accès apparaît et il est lui-même déterminé le plus souvent par le refroidissement.

Toutes les observations se ressemblent à cet égard. Il s'agit toujours d'un homme, qui après avoir éprouvé l'atteinte du froid, se trouve subitement envahi par un malaise spécial, que les malades qui l'ont éprouvé une première fois reconnaissent toujours, même quand il s'est écoulé longtemps, plusieurs années, entre la première crise et la seconde. Nous avons vu une malade qui nous a déclaré avoir dès le premier moment annoncé qu'elle allait uriner du sang (obs. XI).

Ce malaise se caractérise par un frisson plus ou moins violent, suivant les cas. Ce n'est certes pas le grand frisson des états fébriles à début brusque, le frisson de la pneumonie ou de la fièvre intermittente, c'est plutôt une sen-

sation de froid, un frissonnement qui parcourt tout le corps sans donner de violentes secousses au siège ou au lit sur lequel se trouve le malade. En même temps que ce frisson, le malade ressent une douleur plus ou moins vive dans la région lombaire. Cette douleur est très variable, en général assez peu intense, et dans beaucoup d'observations il n'en est pas parlé. Dans d'autres cas au contraire (observation de Millard et Hayem) (1), elle paraît beaucoup plus vive, peut même être unilatérale, et on en a fait un argument en faveur de la théorie rénale de l'hémoglobinurie. Les malades analysent mal d'ailleurs cette douleur, car elle s'associe à une sensation de constriction épigastrique, de resserrement au niveau de la base du thorax, accompagné de sensation d'étouffement.

Quelquefois, cette sensation de resserrement si spécial, remonte peu à peu vers le pharynx, et, à entendre le malade, on ne peut s'empêcher de penser à la boule hystérique.

D'autre part, les douleurs peuvent s'irradier dans les cuisses ou encore occuper la vessie ou les testicules. Il y a en même temps des douleurs de tête, des vertiges ; puis des tintements d'oreille et des éblouissements. Le malade est obligé de se coucher ; il a en effet une sensation de fatigue, d'affaiblissement des membres inférieurs, et si la crise l'a pris dans la rue, il ne peut rentrer chez lui qu'à grand peine et soutenu par d'autres personnes. Ces phénomènes vont d'ailleurs en augmentant, il y a des baill-

(1) Bulletins de Soc. Méd. des Hôp., 23 avril 1888 et 8 mars 1889.

ments, des nausées, des vomissements dans quelques cas. Le malade éprouve a'ors en général le besoin d'uriner, et il émet une urine plus ou moins foncée, caractéristique, qui a si fort frappé l'attention des observateurs.

Si on examine le malade à ce moment, on est frappé de la pâleur de la face, accompagnée souvent de la cyanose des extrémités. La peau est froide surtout au niveau des extrémités, et prend quelquefois l'aspect de chair de poule. Dans d'autres cas, les mains et les pieds sont exsangues, tandis que sur les membres, au niveau des articulations, du genou par exemple, on observe une coloration cyanotique.

Les variations de la température et du pouls ont été soigneusement notées par certains auteurs. En général, la température monte. Rosenbach a vu la température rectale s'élever en 20 minutes, de 37° 4 à 39° 1, et un quart-d'heure plus tard atteindre 39° 5. Puis la défervescence se produit, et la chaleur redevient normale en une demie heure. Murri, Heinemann l'ont vue atteindre 40°, Saundby 40° 6. Au contraire Matthews Charteris, qui a suivi la marche de la température à intervalles rapprochés, ne l'a vue monter que de quelques dixièmes de degré, et l'élévation de la température correspondrait à l'émission des urines sanguinolentes. Enfin, chez certains malades, la fièvre existe dans quelques accès, pour manquer dans d'autres (Lehsen).

Le pouls s'accélère un peu, mais s'élève proportionnellement moins que la température ; il monte souvent de 10 à 15 pulsations pendant l'accès. D'après Hayem, au début de l'accès il est souvent petit, presque insensible.

L'urine présente des modifications caractéristiques,

et qui ont valu à l'affection, son nom ; elle est hémoglobi-nurique. D'abord la quantité des urines est diminuée d'après la plupart des auteurs, tout au moins au début de la crise (Murri, Du Cazal qui en fait un argument pour rejeter la congestion rénale). Mais surtout, cette urine a pris une coloration spéciale ; en Angleterre on l'a comparée au vin de Porto, de Xérès, à l'indigo, à la suie, au Porter ; en France, en Allemagne, en Italie : au café, au chocolat, et plus récemment à des solutions de permanganate de potasse, etc.

D'ailleurs il faut distinguer deux cas : si l'on regarde l'urine éclairée directement, elle apparaît comme un liquide épais, foncé, parfois semblable à de l'encre. Au contraire, examine-t-on l'urine par transparence ? on reconnaît alors l'existence de reflets d'un beau grenat plus ou moins foncé.

Mais cette coloration atteint-elle d'emblée son maximum ? Mesnet avait établi l'existence d'une gamme ascendante et d'une gamme descendante. Suivant cet auteur, si on recueille l'urine émise chaque fois, dans un verre différent, on voit la coloration monter par une série d'échelons jusqu'au brun noir pour redescendre ensuite à la normale. Mais beaucoup d'auteurs n'ont pas retrouvé cette gamme ascendante, l'urine atteint souvent d'emblée son maximum de coloration et l'on n'assiste qu'à la période de détente et de décoloration (*Du Cazal, Rosenbach, Barrion*).

Il est vrai que l'on a dit, que si la gamme ascendante manquait, c'est que le malade n'urinait qu'un certain temps après le début de la crise. Dans tous les cas la

gamme descendante est toujours de beaucoup la plus riche.

Les autres caractères physiques de l'urine sont: l'augmentation de la densité, et la présence d'un dépôt. Ce dépôt, assez abondant parfois, mais souvent insignifiant, est d'abord remarquable en ce qu'on n'y trouve pas d'hématies. Tout à fait au début de l'accès, l'urine retirée par la sonde renferme quelques globules rouges (*Hayem*), mais plus tard ils disparaissent complètement, et on n'en trouve pas ou très peu.

Ce dépôt est formé de cylindres hyalins, souvent colorés en brun, de globules blancs avec des granulations pigmentaires et enfin d'une matière granuleuse brunâtre qui renferme quelquefois des cristaux d'hématine (*Gull*), d'hématoïdine (*Neale*) ou des cristaux bleuâtres, mal définis, mélangés à des urates et à des oxalates.

L'examen spectroscopique est le plus important, car c'est lui qui permet d'affirmer l'existence de l'hémoglobine.

C'est Scheidlen en 1872 qui arriva le premier à ce résultat. Il trouva dans l'urine d'une malade, urine qu'il examina au spectroscope, les deux bandes de l'oxyhémoglobine. Mais il ne se contenta pas de ce résultat; il vit, sous l'influence du sulfure d'ammonium, les deux bandes se transformer en une bande unique d'hémoglobine réduite. Il constata, en outre, que l'action de l'oxyde de carbone déterminait l'apparition de deux nouvelles bandes, résistant à l'action du sulfhydrate d'ammoniaque. Ces résultats ont été confirmés par tous les observateurs. Plus récemment, M. Hayem a montré un détail intéressant. Pour lui, en effet, dans l'urine fraîchement émise, on trouve non

seulement de l'hémoglobine, mais de la méthémoglobine, c'est-à-dire, qu'entre les deux bandes de l'oxyhémoglobine, placées dans le jaune et le jaune vert, il y a une troisième bande qui se place dans le rouge orangé.

Ce fait est important, car l'hémoglobine ne peut se transformer en méthémoglobine dans l'urine, qu'au bout d'un temps relativement long, et, d'autre part, si l'accès d'hémoglobinurie était dû simplement à l'hémoglobinhémie les urines fraîchement recueillies ne devraient renfermer que de l'hémoglobine.

Enfin, dans certains cas, si l'hémoglobine s'altère davantage, on peut trouver au spectroscope la réduction de l'hématine et principalement de l'hématine acide (*Henocque*). Mais dans ces cas, il est probable qu'il y a eu altération de la matière colorante par excès d'oxalates, soit dans la vessie, soit dans l'urine après son émission

La quantité de matière colorante contenue dans l'urine est difficile à apprécier. Henocque aurait trouvé 7 de sang pour 100 d'urine, Hayem le même chiffre, et Salle 12 de sang pour 100 d'urine.

L'examen chimique de l'urine montre d'abord que l'acidité est augmentée. La teinture de Gaïac, le réactif de Heller, donnent des réactions suffisantes pour démontrer la présence d'une matière colorante dérivée du sang, mais c'est le spectroscope seul, qui permet d'affirmer l'existence de l'hémoglobine.

L'albumine existe d'une manière constante dans l'urine : ordinairement elle apparaît avec l'hémoglobine et disparaît avec elle, mais quelquefois elle peut persister deux ou trois jours après la cessation de l'hémoglobinurie

(Lehsen): Cette albumine est coagulable par la chaleur et l'acide nitrique ; Gull a pensé que c'était de la globuline, mais Saundby a montré que les deux albumines du sérum existaient dans le précipité.

Enfin dans quelques cas il y a des accès caractéristiques qui sont simplement formés par de l'albuminurie sans hémoglobinurie.

Le chiffre de l'urée est variable, tantôt augmenté, tantôt diminué (*M. Charteris — A. Robin*). M. Henrot a noté l'augmentation de l'acide urique. Les oxalates sont parfois très abondants, et certains auteurs leur ont attribué un rôle important, même prépondérant, dans les altérations de la matière colorante et des globules du sang.

D'ailleurs, d'après Murri, qui a fait uriner ses malades d'heure en heure, aussi bien pendant l'accès qu'en dehors de lui, voici comment les phénomènes se passent : il y a d'abord, au commencement de la crise et alors que le malade n'éprouve pas encore la sensation de froid, diminution de la proportion d'eau et par suite accroissement du poids spécifique, avec souvent précipitation des urates. Peu après l'albumine apparaît, puis l'hémoglobine se manifeste et l'on voit des cylindres en quantité tantôt minime, tantôt considérable. La quantité de la sécrétion reste constamment restreinte. L'accès fini, c'est l'hémoglobine qui disparaît la première, puis l'albumine, tandis que l'eau est ordinairement très abondante durant les premières heures qui suivent. Telle était du moins la marche de l'accès chez deux de ses malades ; chez d'autres, au contraire, l'hémoglobine apparaissait plus rapidement, et l'oligurie était moins manifeste. Enfin, on conçoit, que si le malade a eu

le temps de se réchauffer dès qu'il a senti les premiers phénomènes de l'accès, l'hémoglobine n'apparaît pas, l'urine contient seulement alors un peu d'albumine ou même elle n'en contient pas du tout et il y a seulement oligurie.

La durée totale de l'accès est en moyenne de six à huit heures ; peu à peu les phénomènes diminuent, le malade se réchauffe, il émet des urines de moins en moins chargées en hémoglobine ; la douleur lombaire persiste plus ou moins longtemps selon le cas, mais s'atténue bientôt.

La fin de l'accès est quelquefois marqué par des transpirations abondantes, et même si abondantes dans le cas de Kobert et Kuessner, cité par Delabrosse, que la sueur dégouttait littéralement des membres. La soif, qui existe parfois dès le début, est habituellement très vive à ce moment.

Nous avons décrit l'accès moyen, celui que l'on rencontre le plus fréquemment. Mais à côté de ces cas, il y en a d'autres où l'accès est très intense, d'autres au contraire où il est à peine marqué, avorté.

Grands accès. — Les grands accès sont caractérisés par l'exagération de tous les phénomènes ; il y a frisson intense, refroidissement généralisé de la peau, claquement de dents, vomissements. En même temps apparaissent quelquefois des éruptions variées : du purpura (*Francis, Kobert et Kuesener*), des ecchymoses phlycténoïdes sur la grande courbure de l'oreille (*Henrot*), des gangrènes partielles du nez, des joues, des oreilles, des orteils (*Wilks*) enfin de l'urticaire (*Stephen-Mackensie, Forrest*).

Joseph (de Berlin) a vu coïncider un accès d'hémoglobinurie avec une poussée d'œdème aigu circonscrit de la peau, survenant sous l'influence du froid, chez un enfant de cinq ans.

On a noté aussi assez souvent du gonflement de la rate et du foie, accompagné de douleurs spontanées et à la pression. Enfin on a signalé de l'ictère plus ou moins foncé, ictère hémaphéïque sans décoloration des fèces, et persistant après la disparition des autres symptômes.

Ces grands accès sont accompagnés de plusieurs émissions d'urine très foncée, noire comme de l'encre ; la gamme descendante n'apparaît que lentement ; la durée de l'accès est augmentée, elle est parfois de vingt-quatre heures et même davantage.

Petits Accès. — Au contraire d'autres accès sont comme avortés, et ce ne sont pas les moins intéressants à étudier. Dans ces cas, les différents symptômes sont atténués ; le malade ressent le début de son malaise, il commence à se refroidir ; il sent qu'il va avoir sa crise. S'il a le temps alors de rentrer chez lui et de se couvrir chaudement, l'accès sera pour ainsi dire enrayé. Le malade aura encore la sensation de constriction épigastrique, quelques nausées, et une vague pesanteur dans les lombes ; mais, fait important, les urines émises ne seront pas foncées ; à peine seront-elles un peu plus colorées qu'à l'état normal, quelquefois la couleur n'aura pas varié. En tous cas, elles ne sont pas rouges, elles ne sont pas hémoglobinuriques. L'examen de ces urines n'y révèle bien entendu aucune bande de réduction au spectroscope. L'examen chimique y décele de l'albumine, et quelquefois, seulement à l'état

de traces. Ce sont donc de véritables accès d'hémoglobinurie paroxystique sans hémoglobinurie ; le symptôme qui a paru la caractéristique de l'affection, si bien qu'il lui a donné son nom, manque dans ce cas. Les autres signes de l'accès sont atténués ; celui-là est supprimé. Nous verrons le parti que l'on peut tirer de ces constatations au point de vue de la pathogénie de cette affection.

L'accès terminé, le malade reste un peu fatigué, abattu, quelquefois dans un état de malaise qui dure plusieurs jours, pendant lesquels il y a inaptitude complète au travail. Dans d'autres cas au contraire, nous voyons le malade reprendre dès le lendemain son service, comme le garde républicain de l'observation de Du Cazal. L'accès est rarement unique, généralement il se répète. Quelquefois c'est dès le lendemain que le malade, s'exposant de nouveau au froid, a un deuxième accès, et ces accès se renouvellent les jours suivants, si bien que le malade est obligé de se confiner à la chambre. Dans d'autres cas, au contraire, il s'écoule plusieurs jours, dix-huit jours dans l'observation déjà citée de Du Cazal, avant qu'un nouvel accès apparaisse, et pourtant le malade continuait à s'exposer aux refroidissements, ne prenant aucune précaution. On voit donc que la marche des accès est essentiellement capricieuse, et comme c'est toujours la même cause, le refroidissement, qui amène la reproduction de l'accès, on peut se demander pourquoi cette cause agit un jour et n'a pas d'effet le lendemain. La reproduction des accès se fait encore pendant une période plus ou moins longue. Les malades se soignent, gardent la chambre, et au bout d'un certain temps ils peuvent de nouveau affronter l'air exté-

rieur en sortant par les beaux temps. Puis, soit qu'on ait gagné la saison chaude, soit que la maladie se soit épuisée d'elle-même, les accès ne reparaissent plus, le malade paraît guéri. La période des accès a duré un temps très variable quelquefois, trois semaines ou un mois, quelquefois plusieurs mois. Le malade alors paraît guéri, il reprend ses occupations, mais le plus souvent il retombe à un moment donné. Quelques malades pourtant n'ont eu qu'une série d'accès et n'en ont plus présenté depuis ; d'autres sont restés plusieurs années sans en avoir, puis sont repris des mêmes phénomènes sans qu'on puisse nettement en déterminer la cause. D'autres encore se voient repris de leurs accès, régulièrement, dès qu'arrive la saison froide. Donc, rien n'est plus irrégulier que la marche de l'affection. Son pronostic au point de vue de la vie est favorable, mais elle n'en constitue pas moins une affection essentiellement gênante, par sa tendance aux récurrences et le peu d'action que paraissent avoir sur elle les différentes médications.

Tel est le type clinique auquel on a donné le nom d'hémoglobinurie paroxystique. Ce qu'il y a de constant dans cette affection, c'est sa reproduction par crises ; et ce qu'il y a de constant dans les crises, ce sont les symptômes nerveux, la douleur lombaire, la constriction épigastrique, les phénomènes vaso-moteurs. C'est donc à tort qu'on a voulu en rapprocher indistinctement tous les cas où l'hémoglobinurie apparaît sous forme d'accès. Lépine a décrit une hémoglobinurie périodique, apparaissant la nuit chez un brightique, alcoolique avéré, sans frisson, sans symptômes nerveux, avec seulement des pal-

pitations Ce sont là des poussées hémoglobinuriques chez un brightique, et rien de plus. M. Hayem a décrit un accès d'hémoglobinurie chez une femme atteinte de rhumatisme articulaire aigu. Il admet bien qu'il s'agit dans ce cas d'une néphrite rhumatismale avec hémoglobinurie, mais il dit : « Cet accès diffère de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, par ce fait que l'albuminurie chez notre « malade n'était pas due exclusivement à la présence du « sang dans l'urine. En effet, cette albuminurie a persisté « pendant quelque temps après la disparition de toute « trace d'hémoglobine, et s'est accompagnée d'émission de cylindres rénaux et de globules blancs, témoignant nettement de l'existence d'un certain degré de « néphrite catarrhale ». Or, nous avons vu qu'on peut rencontrer ces caractères dans les cas typiques d'hémoglobinurie paroxystique; et d'autre part, il n'y a pas eu ici accès véritable, mais hémoglobinurie, ayant duré plusieurs jours, sans les autres symptômes de l'hémoglobinurie paroxystique. De même aussi, le cas de M. Robin, hémoglobinurie survenant chez une vieille femme urémique, morte de pneumonie, n'est pas comparable aux cas d'hémoglobinurie paroxystique. Dans tous ces cas, il n'y a pas d'accès véritable déterminé par le froid ou toute autre excitation nerveuse; c'est un malade qui émet des urines hémoglobinuriques, mais sans avoir les autres symptômes de l'accès; cette hémoglobinurie peut n'exister qu'à un certain moment de la journée, revenir périodiquement, elle n'est pas pour cela paroxystique. Il est donc très important de distinguer ces cas d'hémoglobinurie secondaire apparaissant au cours d'une maladie, de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

CHAPITRE II

Etude pathogénique

Nous devons maintenant rechercher quelle est la pathogénie du type morbide que la clinique nous a permis de nettement différencier. Or, comme nous l'avons vu, l'hémoglobinurie n'est pas le seul symptôme de l'accès, nous n'aurons donc pas à rechercher seulement la cause de ce symptôme, mais bien aussi comment se produisent les autres signes. Mais, comme la plupart des auteurs ont eu surtout en vue le symptôme hémoglobinurie, pour plus de clarté nous diviserons cette étude pathogénique en deux parties :

Dans la première, nous étudierons la physiologie pathologique de l'hémoglobinurie dans l'hémoglobinurie paroxystique.

Dans la deuxième partie, nous chercherons comment on peut expliquer le processus si particulier de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique.

*1^o Physiologie pathologique de l'hémoglobinurie dans
l'hémoglobinurie paroxystique à frigore.*

L'hémoglobine que l'on trouve dans l'urine, vient des globules rouges du sang, le seul point de l'économie où on en trouve. Or, comment se fait le passage de l'hémoglobine du globule circulant dans les vaisseaux, dans l'urine ?

Les globules passent-ils dans l'urine, entiers, et subissent-ils seulement à ce niveau une action particulière qui les dissout, ne laissant intacte que l'hémoglobine libre dans l'urine ? Ou bien l'hémoglobine quitte-t-elle le globule dans le torrent circulatoire pour se mêler au sérum, et passe-t-elle ensuite directement du sérum dans l'urine ? Enfin, le passage de l'hémoglobine du globule, dans l'urine se fait-il directement au niveau du rein, grâce à une altération particulière de cet organe ?

Telles sont les trois théories que l'on a émises relativement à la production de l'hémoglobinurie, nous allons les passer successivement en revue.

1^o Théorie de Van Rossem. — D'après cette théorie, l'hémoglobinurie ne serait qu'une hématurie rénale transformée : il y a congestion rénale avec rupture vasculaire, passage des globules rouges dans les tubuli rénaux, et dissolution des globules rouges dans l'urine, au niveau d'une partie quelconque des voies urinaires ; dans le rein, ou d'après Legg, dans la vessie. Cette dissolution est due à des propriétés spéciales de l'urine, qui serait augmentée

de densité, et d'autre part contiendrait des oxalates en excès. Van Rossem, dans des expériences intéressantes, a montré que l'oxalate de soude est capable à petites doses de dissoudre les globules sanguins ; à doses plus fortes il amènerait même la transformation de l'hémoglobine en hématine. Cette théorie, admise d'abord par des médecins distingués, appuyée qu'elle était par des expériences de contrôle, a été bientôt battue en brèche, et l'inanité en a été démontrée. Mesnet déjà, parlant de cette théorie, pense que Van Rossem a observé des cas différents du sien, et il n'admet pas un seul instant qu'il y ait le moindre rapport entre cette fausse hématurie et l'hémoglobinurie. D'ailleurs, on devrait retrouver dans l'urine des débris de globules rouges, or on n'en rencontre jamais. Enfin, des expériences directes ont montré le manque de fondement de cette théorie. Si, en effet comme l'a fait Murri, à une urine rendue dans le cours d'un accès ou ajoutée du sang en nature, les globules contenus dans celui-ci ne se dissolvent pas, et inversement, lorsqu'à une urine hématurique on ajoute une quantité d'oxalates équivalente à celle contenue dans l'urine des hémoglobinuriques, les globules rouges de l'urine hématurique ne se dissolvent qu'en petite quantité et très lentement. Ces résultats ont été confirmés par Cazeneuve pour l'urine de la malade de M. Clément (Lyon-Médical 1880) et, par Lépine (Revue de médecine 1880 p. 728). Aussi cette théorie est complètement oubliée à l'heure actuelle et n'a qu'un intérêt historique.

On peut y rattacher une théorie émise par Lépine (*Revue de médecine*, 1880, p. 728), à propos du brightique

Blanc 4

dont nous avons parlé et qui avait des poussées périodiques d'hémoglobinurie revenant toutes les nuits. D'après cette théorie, les globules rouges pénètrent dans les voies urinaires par diapédèse ou par rupture de la membrane glomérulaire, et tombent dans la cavité de Bowmann. Là ils se trouvent en présence non pas de l'urine normale mais d'un liquide beaucoup moins concentré que l'urine. Or, il résulte des recherches de Lépine, qu'il suffit en général d'additionner une urine peu concentrée de 1 à 2 fois son volume d'eau et une urine concentrée de quatre à cinq fois son volume d'eau, pour que le mélange à la température de 30° c. détruise en peu de temps les globules rouges, si l'on a soin bien entendu de n'ajouter au mélange d'urine et d'eau qu'une quantité relativement faible de sang. Si donc, des globules rouges pénètrent à l'origine des voies urinaires par diapédèse ou par rupture, leur dissolution plus ou moins complète est inévitable.

Un certain nombre de globules peuvent échapper à la destruction ; il suffit pour cela que du plasma sanguin transsude en quantité suffisante pour constituer un liquide conservateur. Et on a constaté dans bon nombre de cas d'hémoglobinurie, l'existence d'un certain nombre de globules rouges dont la présence est difficile à expliquer, si l'on admet la théorie de l'hémoglobinhémie. Mais depuis cette époque M. Lépine s'est rattaché à la théorie de l'hémoglobinhémie, sans abandonner complètement la précédente qu'il trouve néanmoins ne pas correspondre à la généralité des cas.

Les deux autres théories, appuyées l'une et l'autre sur des faits certains se disputent actuellement l'attention des savants.

2^o *Théorie de l'Hémoglobinhémie.* — L'hémoglobine quitte les globules dans le torrent circulatoire, se dissout d'abord dans le sérum sanguin et passe ensuite au niveau du rein, du sérum dans l'urine.

Disons d'abord que toute une classe d'hémoglobinuries reconnaît cette cause sans conteste, ce sont les hémoglobinuries toxiques et expérimentales. On sait en effet que certaines substances toxiques peuvent donner lieu à la production d'hémoglobinurie ; c'est ainsi qu'elle a été observée chez l'homme dans diverses intoxications, telles que l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié (*Vogel, Wachter, Eitner*), par l'acide chlorhydrique (*Naunyn*), l'acide sulfurique (*Bamberger*), l'acide pyrogallique (*Neisser*), par l'acide phénique (*Nieden*), par le toluylène diamine (*Affanassiew*), par le phosphore et l'hydrogène sulfuré, etc. ; enfin par certains champignons (*Bostroem, Ponfick*).

Expérimentalement, on a pu reproduire l'hémoglobinurie en produisant une altération du sang, par exemple par la transfusion du sang d'un animal à un autre d'espèce différente, par les injections intra-veineuses, ou par les injections sous-cutanées d'éther, de glycérine, de sel, d'acides biliaires et d'eau distillée (*Ponfick, Bridges, Adams*), ces substances agissent en détruisant les globules rouges, et avec la plupart d'ailleurs on peut reproduire cette destruction *in vitro*. Ponfick les a appelées *cythémolithiques* ou agents destructeurs des globules rouges.

Elles agissent, les unes par action physique en désagrégeant les globules, comme le chlorate de potasse, le naphтол, l'iode, la glycérine, l'éther, etc..., les autres chimiquement en séparant seulement la matière colorante, comme l'aniline.

Une fois l'hémoglobinhémie produite, il faut encore certaines conditions pour que l'hémoglobinurie apparaisse. C'est ainsi que si la quantité d'hémoglobine dissoute est trop faible, cette hémoglobine est détruite par le foie et n'apparaît pas dans l'urine. Pour que l'hémoglobinurie apparaisse, il faut que les globules rouges dissous correspondent au moins au 6^e de la masse totale des hématies (*Ponfick*).

D'autre part, si la quantité d'hémoglobine dissoute est en trop forte proportion, les canaux urinifères sont obstrués par des détritüs globulaires, et cette oblitération des tubuli peut être si étendue que l'anurie en est la conséquence, et la mort est le résultat de la rétention de l'hémoglobine et de ses dérivés, jointe à celle des produits d'excrétion urinaire. Enfin, il est une autre condition nécessaire dans ces cas à la production de l'hémoglobinurie, c'est que la destruction des globules rouges soit non seulement abondante mais rapide ; une destruction de 1 à 2 millions de globules rouges, équivalant au cinquième ou même au tiers de la masse totale des hématies, n'est pas suivie d'hémoglobinurie, quand elle s'accomplit dans l'espace de quelques jours. L'hémoglobinurie est toujours un phénomène de courte durée, elle atteint son maximum en quelques heures ou même quelques instants, elle dure

rarement plus de vingt-quatre heures à moins de rechutes.

Telles sont les conditions dans lesquelles se produit l'hémoglobinurie dans les intoxications et dans les expérimentations.

Dans les états infectieux, le processus est identique. Le poison palustre agit sur les globules rouges, les détruit; et si cette destruction est abondante et rapide l'hémoglobinurie apparaît. Dans ce cas et aussi dans certaines intoxications, l'ictère apparaît souvent. Pour Affanassiew, cet ictère est dû à l'élaboration excessive de l'hémoglobine par le foie. Mais si cette cause agit en partie, elle est loin d'être la seule, car le poison agit d'abord sur le foie avant d'agir sur les globules, et l'ictère est dû surtout à l'irritation produite par le poison sur la sécrétion biliaire. Dans les autres maladies infectieuses, l'hémoglobinurie paraît relever des mêmes causes, et c'est là on le voit une pathogénie bien établie.

En est-il de même dans l'hémoglobinurie paroxysmique? Y a-t-il là aussi hémoglobinhémie comme phénomène intermédiaire indispensable à la production de l'hémoglobinurie? Popper avait déjà émis l'idée que le spasme des vaisseaux empêchait la transformation de l'hémoglobine en bilirubine, et avait ainsi pour conséquence l'élimination par les reins de l'hémoglobine. Beale de son côté, émit l'hypothèse que les globules rouges se détruisaient dans les vaisseaux du foie. Mais ces théories n'étant appuyées sur aucun fait certain, ne réunirent pas de partisans. Lichtheim le premier fit ressortir l'analogie de cette hémoglobinurie, et de celle qui suit la transfusion ou qui

est provoquée expérimentalement par l'injection d'eau ou de diverses substances dans les veines, et pour lui il y a hémoglobinhémie. « Cette interprétation, dit-il, n'est pas « une simple hypothèse, elle repose sur plusieurs observa- « tions qui démontrent que tous les agents capables de « détruire les corpuscules du sang hors de l'organisme, « produisent l'hémoglobinhémie lorsqu'ils entrent dans la « circulation ». Enfin pour cet auteur, les différents symptômes de l'accès d'hémoglobinurie paroxystique sont semblables à ceux observés après la transfusion du sang d'agneau chez l'homme, et dans ce cas la dissolution intra-vasculaire des hématies est hors de doute.

Mais cette théorie de Lichtheim n'était fondée que sur des raisons d'analogie, raisons insuffisantes pour établir un fait aussi insolite. C'est ce que vit très bien le professeur Murri de Bologne, qui arriva pourtant aussi à cette conclusion, que la dissolution des globules ne peut se faire autre part que dans le sang. En effet, l'urine ne peut détruire les globules ; de plus, l'ictère que l'on voit survenir assez fréquemment, est manifestement d'origine sanguine, attendu qu'on n'obtient jamais dans l'urine la réaction de Gmelin. Enfin l'examen histologique du sang d'un de ces malades a fourni un troisième argument. Dans ces cas en effet les globules présentaient des altérations de forme extraordinaires et telles que de semblables altérations n'auraient été d'après l'auteur constatées que deux fois, d'abord par Friedreich dans un cas de leucémie, puis par Laschkewitsch chez un individu atteint de maladie bronzée. La destruction des globules a donc lieu dans les

vaisseaux sanguins et cette dissolution ne peut s'expliquer que par une faiblesse extraordinaire de ces globules. La véritable cause de la maladie se trouve donc dans les organes producteurs des globules rouges : ceux-ci ont une résistance moindre aux agents dissolvants et c'est l'action de l'acide carbonique et de la basse température qui effectuent cette dissolution. L'acide carbonique s'accumule en quantité insolite par suite du ralentissement de la circulation ; le froid agit d'autant mieux sur les tissus superficiels grâce à ce ralentissement.

Murri essaya d'appuyer sa théorie d'une expérience ; il fit agir le froid sur une partie limitée du corps, l'oreille ou la main, le reste du corps étant maintenu au chaud. Dans ce cas, l'accès ne se développa pas. Mais si on examine au microscope le sang extrait à la région exposée au froid, on trouve que les formes anormales des hématies augmentent considérablement en nombre et en gravité après l'action du froid ; certains globules sont fondus et on n'en distingue plus les limites, d'autres ont l'aspect de granulations très fines. Ces phénomènes se produisent hors de l'accès ; on peut en conclure qu'il ont lieu de même pendant l'accès, que la destruction globulaire a son siège dans les vaisseaux et non dans le rein, et que c'est l'application du froid, qui en entraînant la cyanose et l'abaissement de température, en est l'unique facteur.

Mais la théorie de l'hémoglobinhémie devait trouver bientôt des arguments plus positifs à son appui. En effet on crut constater directement l'existence de l'hémoglobinhémie. Kaussner retirant du sang pendant l'accès, put parfois constater que le sérum était coloré en rouge. De

même Du Cazal (Société Méd. des Hôpitaux, 9 déc. 1881) trouva le sérum sanguin coloré pendant la crise. De même Hayem chez le malade de Mesnet.

Erlich par une ingénieuse expérience, est venu donner un fort appoint à cette théorie. On lie un doigt à sa base, et on le plonge dans l'eau glacée ; au bout de quelques instants on a produit une hémoglobinhémie locale. Pour le prouver on n'a qu'à faire une légère incision et la goutte de sang ainsi obtenue est reçue dans un tube capillaire ou examinée directement au microscope. Dans le premier cas, on voit que dans le tube le sérum apparaît fortement coloré. Dans le deuxième, on voit au microscope les hématies presque décolorées, réduites à l'état d'ombres, nageant dans un sérum fortement jaune. D'autre part, si le doigt est simplement lié à la base et n'est pas immergé dans l'eau froide, le phénomène ne se produit pas. Il y a donc bien hémoglobinhémie, et la dissolution globulaire se fait dans le réseau superficiel et non dans les organes profonds (foie, rate). Cette expérience a été reproduite avec succès par M. Lépine qui en a fait un argument sérieux en faveur de la théorie de l'hémoglobinhémie. Pour cet auteur, l'expérience d'Erlich est probante parce que les globules sont détruits dans les vaisseaux. M. Rodet a montré que les globules rouges d'un hémoglobinurique retirés par piqûre, ne se dissolvaient pas même à 22° c.; mais le résultat s'explique facilement, dit M. Lépine, si l'on réfléchit que les globules sont passés à l'état de cadavres, et que leur résistance au froid a pu augmenter alors qu'ils perdaient leur vitalité. Enfin Salle a aussi

retrouvé cet aspect rouge cerise, laqué, du sérum, et pour lui l'hémoglobinhémie existe aussi bien dans l'intervalle des accès, que pendant leur durée.

Mais on a fait à cette théorie de l'hémoglobinhémie de nombreuses objections, dont les principales ont été fournies par M. Hayem. Cet auteur s'était d'abord rangé à la théorie de l'hémoglobinhémie, mais bientôt chez un autre malade il constata que le sérum était coloré dans l'intervalle des accès, de même que pendant leur cours. Ce résultat a aussi été obtenu par Salle et par Lichtheim, contrairement à Kuessner et à Du Cazal qui avaient trouvé le sérum normal dans l'intervalle des crises et rouge pendant l'accès. Enfin il y a des cas où le sérum était plus coloré dans l'intervalle des accès que pendant la crise. Evidemment si les globules rouges se dissolvaient continuellement dans le plasma, il y aurait une anémie à marche progressive, tandis qu'elle est simplement proportionnelle aux décharges d'hémoglobine par les urines, décharges qui équivalent à une certaine perte de sang. De plus, M. Hayem fait remarquer qu'il est très difficile de recueillir un sérum absolument sans globules rouges et sans hémoglobine, et pour lui la destruction globulaire se fait *in vitro*. En effet, si on abandonne à lui-même du sang pris pendant un accès, et qu'on le laisse quelques heures dans une éprouvette, on s'aperçoit que le sérum présente une coloration d'autant plus claire qu'on examine une couche plus éloignée du caillot. La coloration rouge cerise du sérum s'observe tout au contact du caillot ; mais plus loin vers, les parois du tube, la teinte se rapproche sensi-

blement de la normale. De sorte que le sérum au moment juste où il se sépare du caillot a sa coloration normale. Mais il jouit d'une propriété spéciale qui est de dissoudre les globules.

Cette propriété existe, mais à un degré déjà beaucoup moindre en dehors des accès, ce qui explique que l'aspect laqué du sérum puisse aussi se rencontrer à ce moment. Mais il est surtout marqué au moment des accès, et c'est là seulement qu'on observe le phénomène si curieux de la *redissolution du caillot*.

Si, en effet, on agite le tube quatre heures après y avoir versé le sang, on voit le caillot central se redissoudre en totalité, ce qui ne s'observe, dit Hayem, dans aucune autre maladie, et le mélange prend une teinte uniforme. Ce phénomène montre bien que le sang est altéré, et que les modifications se font surtout sentir sur les matières albuminoïdes qui concourent à la formation de la fibrine. Il avait déjà été signalé par M. Salle. Mais c'est le professeur Hayem qui l'a bien mis en lumière. M. Hayem explique les divergences d'opinion entre les auteurs, et les résultats contradictoires que lui-même a obtenus, par cette remarque : en été, les premières gouttes de sérum exsudé ont une coloration normale et l'hémoglobine se dissout un peu plus tard ; en hiver, au contraire, le sérum est coloré dès le début de sa séparation. D'ailleurs, il suffit que l'absence d'hémoglobinhémie ait été démontrée dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique ; ce cas a beaucoup plus de valeur que ceux où le sérum a été trouvé coloré, et comme la maladie est toujours une en clinique, il doit en être de même pour la pathogénie.

Donc il ne faut pas conclure de l'aspect laqué du sérum dans le tube, à l'existence de l'hémoglobinhémie. Cet aspect n'est que secondaire, il se produit hors du corps et l'hémoglobinhémie n'existe vraisemblablement pas dans l'hémoglobininurie paroxystique.

3° *Théorie rénale.* — La théorie rénale a été défendue par un grand nombre d'auteurs qui, du reste, ont interprété de façon différente les divers phénomènes qui se passeraient au niveau du rein.

Ici encore, comme pour ce qui concerne l'hémoglobinhémie, nous trouvons toute une classe d'hémoglobininuries symptomatiques dans lesquelles il y a, sans nul doute, un processus rénal. Ainsi, dans un cas de Hayem (Société méd. des hôpit., 10 fév. 1888), il s'agit d'une hémoglobininurie survenant dans le cours d'un rhumatisme articulaire aigu. Il y avait, dans ce cas, néphrite congestive rhumatismale, s'accompagnant d'autres manifestations du rhumatisme articulaire aigu, et caractérisée par la persistance de l'albumine, l'émission de cylindres rénaux et l'excrétion de globules blancs assez nombreux. Un autre cas de Robin (Société méd. des hôp., 25 mai 1888), a trait à une hémoglobininurie survenue chez une vieille femme urémique et morte de pneumonie. Dans ce cas, il n'y avait pas d'hémoglobinhémie, et l'autopsie, la première autopsie d'hémoglobininurique, permit de constater les lésions suivantes : néphrite intersticielle ancienne, sur laquelle était venue se greffer une congestion rénale énorme. Le rein, examiné histologiquement par Renaut, permit de reconnaître des lésions de néphrite intersticielle d'artério-sclérose et des ilots d'œdème aigu congestif. Dans

ces ilots, on voyait de nombreux globules blancs ayant envahi le tissu conjonctif séparant les tubuli ; de plus, dans beaucoup de glomérules, on voyait les anses gorgées de ces globules blancs, et certains tubes de Henle en étaient remplis. De même, M. Dieulafoy, à l'autopsie d'une jeune femme morte pendant un paroxysme d'hémoglobinurie, aurait constaté des lésions rénales congestives, semblables à celles décrites par M. Robin. Cette congestion rénale aiguë primitive de M. Robin, peut d'ailleurs se résoudre rapidement, ou au contraire, être le premier acte d'une néphrite congestive.

Dans les hémoglobinuries expérimentales, on trouve à l'examen anatomique, des lésions rénales ; mais ces lésions ne sont pas cause, mais plutôt effet du passage de l'hémoglobine. Ces lésions sont localisées au niveau des tubes sécréteurs ; le pigment occupe les épithéliums sombres des tubes contournés et de la branche ascendante de Henle, il manque au contraire, au niveau des épithéliums clairs de la branche descendante, des tubes droits et des tubes collecteurs. Les glomérules sont aussi privés de pigment. Dans les formes les plus graves, l'infiltration pigmentaire peut être assez marquée pour que la séparation des cellules ne soit plus visible, et que les noyaux soient complètement masqués par des amas grenus jaunes, rouges, presque noirs par endroits.

Enfin dans le degré le plus élevé, d'après Brault (*Traité de médecine*. V. p. 627), les tubes ne paraissent contenir que des débris de globules rouges, et on ne retrouve nullement l'histologie normale des tubes contournés. Ces lésions si accentuées prouvent que l'hémo-

globine n'est pas une substance indifférente pour le rein, et que son passage à travers cet organe y provoque des lésions profondes. Et il est bon de ne pas perdre de vue ce fait, quand on étudie la pathogénie de l'hémoglobinurie.

Mais, est-ce à un processus rénal qu'est due l'hémoglobinurie dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* ? Bartels de Kiel, Botkin de Saint-Pétersbourg, pensèrent qu'il y avait une hyperémie active des reins sous l'influence du froid. De même pour Stephen Mackenzie, il y aurait spasme cutané, rejetant le sang dans les viscères et surtout dans le rein. Comprimés dans les glomérules, les globules y seraient détruits, et leur matière colorante passerait dans les tubes urinifères.

Rosenbach croit aussi à une maladie du rein agissant concurremment avec une cause provocatrice comme le froid. M. Lépine qui a admis la réalité de l'hémoglobinhémie, a montré d'autre part que l'hémoglobinurie peut être de cause rénale sans adjonction d'aucun état général. Pour le prouver, il introduit dans les uretères d'un lapin, deux canules, dans l'une il injecte de l'eau stérilisée, et dans l'autre de l'urine ammoniacale, les deux liquides sous une pression de 60 centimètres environ. Il maintient le tout en place pendant trois heures. Au bout de ce temps il laisse écouler le liquide, et recueille séparément les urines qui s'écoulent par chaque uretère. Or, tandis que du côté de l'eau stérilisée l'urine reste normale, de l'autre côté elle est hémoglobinurique. Comme les globules se conservent bien dans l'urine ammoniacale, ce ne peut-être celle-ci qui les a détruits. D'autre part, d'après Lépine, quand à la suite d'une congestion rénale, les

hématies ont passé dans les glomérules, elles se trouvent en contact avec une urine très diluée, ou plutôt avec un liquide très riche en eau qui n'est pas encore de l'urine. Et Lépine a montré, comme nous l'avons déjà vu, que si on dilue une urine elle devient capable de dissoudre les globules. Ainsi donc, M. Lépine admet que l'hémoglobinurie peut être due à l'hémoglobinhémie, ou à un processus rénal.

M. A. Robin admet de même une poussée congestive rénale passagère, directe ou réflexe : les globules blancs et les globules rouges tombent dans la capsule de Bowmann et le tissu conjonctif intertubulaire ; les globules blancs, cellules indifférentes résistent ; les globules rouges, cellules spécialisées et rendues moins résistantes par une altération préalable de la nutrition, succombent une fois privés de leur plasma, et placés dans un milieu anormal.

M. Hayem rapporte aussi le passage de l'hémoglobine à une poussée fluxionnelle sur le rein ; et cette fluxion rénale se juge, tantôt par une simple poussée d'albuminurie, tantôt par une décharge hémoglobinurique, et s'il y a hémoglobinurie c'est que la résistance des globules est altérée.

Enfin ce qui contribue à démontrer cette théorie, c'est que dans nombre d'observations, notamment dans la nôtre, les urines en dehors des accès sont pâles, augmentées de quantité et diminuées de densité. Elles ressemblent beaucoup aux urines des malades atteints de néphrite intersticielle. Et pour nous c'est là un argument sérieux en faveur de l'existence d'une altération du rein, ou tout au moins d'un trouble fonctionnel de cet organe.

Nous voyons donc que le symptôme hémoglobinurie peut se produire de différentes façons, soit qu'il y ait hémoglobinhémie comme dans les hémoglobinuries expérimentale et toxique, soit qu'il y ait simplement un processus rénal comme chez certains brightiques.

Pour ce qui est de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, l'hémoglobinhémie qui paraissait démontrée à un moment donné a été infirmée par les expériences de Hayem. On doit donc admettre, à l'heure actuelle, que dans cette maladie, l'hémoglobinurie relève d'un processus rénal, aidé par une altération du sang d'ordre chimique.

2^e Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique.

L'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* est une affection qui se caractérise par des accès, et ces accès se renouvellent pendant certaines périodes, puis cessent pour revenir un temps plus ou moins long après : il y a donc des accès et des périodes d'accès. Il nous faut donc rechercher comment se produisent les accès et les périodes d'accès, et quelles sont les modifications de l'état général nécessaires à leur production.

Les accès surviennent, en général, à la suite du refroidissement ; cette cause a été bien mise en lumière par Mesnet, d'où le nom d'hémoglobinurie *a frigore* sous lequel il désigne cette affection. Cet auteur a montré qu'on pouvait expérimentalement provoquer des crises

en exposant le malade au froid, résultat confirmé par tous les auteurs. Déjà, Murri avait montré que l'action du froid provoquait la crise même si le malade restait étendu sur son lit. Rosenbach, depuis, détermina la crise par l'immersion dans l'eau froide des pieds de ses malades.

L'action du froid paraît donc nettement établie; mais, comme l'a fait remarquer Giraudeau, ce n'est pas tant le froid en lui-même qui agit, que le refroidissement.

Les accès apparaissent plus fréquemment, il est vrai, en hiver, mais plutôt au commencement de l'hiver, alors que les changements de température sont assez brusques, ou encore au printemps. La malade de MM. Siredey et Garnier, que nous avons observée, a eu le premier accès de sa seconde crise le 24 avril 1895, à un moment où la température était déjà redevenue assez élevée, et après avoir traversé les froids de l'hiver sans avoir eu de crise. Enfin, cette affection n'est pas plus fréquente dans les pays froids que dans les pays chauds, et c'est ainsi qu'on l'a observée fréquemment en Italie. Ce n'est donc pas tant l'abaissement de la température qui agit, que l'impression brusque du froid se produisant chez un individu d'ailleurs en imminence d'accès.

A côté de cette grande cause provocatrice des accès, on en cite d'autres, mais beaucoup moins générales. C'est ainsi que certains auteurs ont rapporté l'influence déterminante de la marche. A. Robin a rapporté un cas de ce genre. Bastiannelli, Fleischer ont cité des cas analogues, en insistant sur ce point que tous les autres genres d'exercices musculaires, même longtemps prolongés, ne déterminaient pas la crise. Enfin, on a encore cité les excès

vénériens, les brûlures (pointes de feu le long de la colonne vertébrale) (*Fleischer*), et quelquefois les contrariétés, la frayeur.

Comment donc agit le froid pour déterminer l'accès hémoglobinurique ? Les opinions des auteurs peuvent se ranger en deux groupes : ceux qui donnent au froid une action directe, et ceux qui admettent seulement l'influence du refroidissement agissant en général par action réflexe. Parmi les premiers, il faut citer Rodet (de Lyon), Lichtheim, Murri et Lépine.

Pour Rodet, il y aurait, sous l'influence du froid, resserrement des capillaires cutanés, et tassement des globules qui se décomposent.

Lichtheim rapporte tous les symptômes observés, à l'hémoglobinémie, sans pouvoir expliquer pourquoi les globules se dissolvent, ni comment agit le froid. Mais une fois admise, cette dissolution de l'hémoglobine, il fait découler tous les symptômes de l'action de cette substance circulant dans le sang ; en effet, ces symptômes sont identiques à ceux observés après la transfusion du sang d'agneau chez l'homme. On a alors presque immédiatement, un frisson suivi d'élévation de température, puis défervescence marquée par d'abondantes sueurs, et, dans ce cas, la dissolution intra-vasculaire des globules rouges est incontestable. Ces symptômes sont donc bien dûs à la présence de l'hémoglobine dissoute et circulant dans le sang.

Pour Murri, les phénomènes sont plus compliqués ; le froid agit à la fois par action directe et par action

reflexe. Voici, d'ailleurs, d'après Ramlot, comment le professeur de Bologne résume sa théorie : « L'impression du
« froid sur un grand nombre de terminaisons nerveuses
« de la peau, porte son excitation sur les centres de l'ac-
« tion reflexe des vaso-moteurs. Ce stimulus qui, dans
« les conditions normales, produirait une contraction des
« vaisseaux et, par suite, une accélération du cours du
« sang, se transforme au contraire en action *surexcitante*
« ou *hyposthénisante*, parce que les centres des reflexes
« se trouvent dans un état d'épuisement excessif. Le
« calibre des vaisseaux augmente donc au lieu de dimi-
« nuer, et le sang ralentit sa marche. De là, stase dans le
« foie dont le volume augmente, stase dans les reins, et,
« par conséquent, diminution de la sécrétion urinaire
« avec augmentation des éléments solides, manifestation
« de l'albumine et, plus tard encore, de cylindres. Les
« téguments pâlissent, car la pression sanguine diminue
« et, par suite, l'irrigation des capillaires tombe au-des-
« sous de la normale ; ils deviennent cyanosés parce que
« le sang y séjourne trop longtemps et perd, en consé-
« quence, une quantité d'oxygène plus grande qu'à l'or-
« dinaire.

« Pour ces motifs, sur différents points éloignés du
« centre circulatoire, et moins favorisés quant à la cons-
« tance de la température locale, il y a profond refroidis-
« sement du sang et accumulation insolite d'acide carbo-
« nique. Il en résulte donc, que certains globules rouges,
« doués d'une résistance moindre vis-à-vis de leurs dis-
« solvants ordinaires (C O² et froid), se détruisent. » La
cause de la maladie est dans les organes producteurs des

globules rouges, dont la résistance est affaiblie. Puis l'hémoglobine, mise en liberté dans le plasma, passe en partie dans les urines. Si la dissolution globulaire est fort abondante, une partie de l'hémoglobine transsudée pénètre dans les lacunes lymphatiques où elle se transforme et donne lieu à la teinte ictérique des téguments. Enfin, quelquefois on en trouve des traces dans le contenu de l'intestin comme cela arrive chez l'animal, quand on lui a injecté une forte dose d'hémoglobine.

M. Lépine a été un des plus ardents défenseurs de cette manière de voir, et a bien développé la pathogénie de l'affection ainsi comprise. Avec Kuessner et beaucoup d'autres, il admet l'hémoglobinhémie, et l'expérience d'Erlieh lui démontre la nécessité de l'action du froid pour produire ce phénomène. L'hémoglobinhémie explique tous les symptômes, le frisson suivi de fièvre, l'augmentation de volume et la sensibilité anormale du foie et de la rate, l'ictère. Et il s'appuie comme Lichtheim sur des expériences; l'injection dans les veines d'un animal, de sang dont les globules ont été préalablement dissous par la congélation, fait apparaître bientôt l'hémoglobinurie. Il faut s'adresser non pas à un lapin qui meurt trop tôt, mais à un chien, et injecter seulement $1/60$ de la quantité d'hémoglobine que l'animal possède lui-même (*Ponfick*). Si d'autre part on injecte une quantité plus faible, il n'y a pas hémoglobinurie mais polycholie, et souvent ictère. Dans ce cas, le foie a suffi à débarrasser le sang de l'hémoglobine en excès. Chez l'homme, Kobler et Obermayer, chez un malade de la clinique de Nothnagel, ont constaté une diminution de $1/20$ de l'hémoglobine dans deux attaques successives,

quantité qui se rapproche de celle nécessaire pour produire l'hémoglobinurie chez le chien. Enfin, M. Lépine conclut que le symptôme le plus important est l'hémoglobinhémie, car dans certains accès l'hémoglobinurie peut manquer, quoique l'accès soit typique, c'est que dans ce cas le foie a été suffisant pour arrêter l'hémoglobine dissoute.

Pour beaucoup d'autres auteurs au contraire, le froid agit simplement en mettant en branle un reflexe, c'est bien plutôt le refroidissement qui agit que le froid. Cette manière de voir est ancienne. Bartels, de Kiel, et Botkin, de Saint-Petersbourg, pensèrent que sous l'action du froid la peau devenait anémique, et que par compensation il se formait une hyperémie active du côté des reins. Pour Botkin, cette anémie serait favorisée par un état parétique des centres vaso-moteurs.

Plus récemment Salle soutint une théorie analogue ; pour lui, il s'agit d'une névrose vaso-motrice, d'origine et de nature hématopoiétique, ayant pour caractère d'être constante et de présenter des exacerbations paroxystiques sous l'influence de causes extérieures, agissant sur la peau, comme un refroidissement brusque. Le sang toujours hémoglobinhémique, agit constamment sur la sensibilité de l'endocarde en excitant le nerf dépresseur de la circulation de Cyon ; d'où congestion des viscères par vaso-dilatation et par vaso-constriction des téguments. Pour M. A. Robin le froid agit en provoquant une congestion rénale aigue, qui aboutit à l'hémoglobinurie par suite d'une altération du sang, relevant d'un trouble général de la nutrition.

Pour M. Hayem le froid agit vraisemblablement par l'intermédiaire d'un reflexe.

Cette manière de voir nous paraît plus conforme aux idées actuelles sur l'hémoglobinurie. En effet, depuis les recherches de Hayem, la théorie de l'hémoglobinhémie ne peut plus être soutenue et on doit donc admettre que le froid agit indirectement en provoquant un reflexe vasomoteur. D'ailleurs cette idée explique bien pourquoi c'est le refroidissement qui agit, et non le froid. Enfin, si l'on étudie les autres causes beaucoup plus rares il est vrai des accès, on voit qu'il s'agit aussi d'excitations soit périphériques, soit centrales, provoquant un reflexe. C'est ainsi qu'agissent les pointes de feu le long de la colonne vertébrale, et aussi les contrariétés, les frayeurs ; enfin la marche doit agir de même. M. Gallois a bien émis l'idée que les brûlures, la fatigue, donnaient naissance à des substances toxiques qui détermineraient l'accès ; mais les pointes de feu forment des brûlures bien peu étendues, et dans certaines observations où la marche est regardée comme la cause provocatrice des accès, on trouve à noter ce fait, que d'autres exercices musculaires, même longtemps prolongés, ne provoquaient pas d'accès. Il s'agit donc bien toujours de la mise en jeu d'un reflexe, dont le point de départ est, dans la majorité des cas, un refroidissement périphérique, plus rarement d'autres excitations nerveuses.

Mais l'aboutissant de ce reflexe n'est pas seulement l'hypérémie rénale ; le froid a mis en branle le système nerveux, qui répond par une série de phénomènes.

Tous les symptômes observés pendant l'accès sont d'ordre névropathique, le frisson, la pesanteur des lombes,

la sensation de constriction épigastrique, la cyanose et le refroidissement des extrémités, et il n'est pas besoin de l'hémoglobinhémie pour les expliquer. Tous ces phénomènes au contraire indiquent bien un trouble dans le fonctionnement du système nerveux, et ce trouble peut être localisé dans la sphère du grand sympathique.

On peut rapprocher ces phénomènes de ceux observés dans certains cas d'albuminurie intermittente ou cyclique, comme l'ont déjà fait Ralfe et Van Noorden. Il y a en effet de grandes analogies entre cette affection et l'hémoglobinurie paroxystique. Elle est caractérisée, comme le dit M. Marie dans une de ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu, par « une albuminurie survenant chez des sujets sains en apparence, suivant un mode intermittent, soumis à certaines influences » et ces influences sont le refroidissement, et aussi particulièrement l'action des bains froids, que nous trouvons comme cause de l'accès d'hémoglobinurie dans l'observation de Martel de Saint-Malo, (Soc. Méd. hop. 24 fév. 88, observation IV), et la position debout avec ou sans travail musculaire concomittant, tandis que les autres exercices ne provoquent pas l'accès. On ne peut s'empêcher de rapprocher cette action de celle de la marche prolongée. Enfin on trouve encore comme cause déterminante, une vive contrariété et l'influence des orages.

L'accès lui-même ressemble passablement à celui de l'hémoglobinurie, il suffit de lire la façon dont le malade de M. Marie raconte sa crise pour être frappé. « Ce malade, » dit l'auteur, est très intelligent et on peut avoir une « entière confiance dans ses dires, car il a cherché à

« analyser aussi exactement qu'il lui a été possible des « sensations très complexes ». Or il éprouve d'abord des battements dans la région rénale, puis une sensation d'oppression remontant à la base du thorax vers la partie supérieure, une gêne de la respiration pouvant durer plusieurs heures, et, pour M. Marie, « ces sensations seraient « selon toute vraisemblance sous l'influence d'un trouble « survenu dans le fonctionnement du nerf viscéral par « excellence, c'est-à-dire du grand sympathique. » Ce malade présentait de plus d'autres phénomènes relevant encore d'une façon évidente du grand sympathique ; c'est ainsi qu'il présentait, sous l'influence d'aliments acides vinaigrés, ou quand on le plongeait dans un bain à 40° c., de la vaso dilatation et de la sudation, sur toute la moitié gauche de la face. Et pour M. Marie, si la nature exclusivement nerveuse et sympathique de ces manifestations morbides n'est pas démontrée, il y a tout au moins une grande probabilité en faveur de cette manière de voir. Or, il y a très peu de différence entre cet accès d'albuminurie intermittente et les faux accès d'hémoglobinurie paroxystique où l'hémoglobine manque et où l'albumine existe seule. Ralfe avait déjà fait ce rapprochement. Pour lui, dans l'accès d'albuminurie intermittente, le foie et la rate suffisent à détruire de la matière colorante, et l'albumine seule est éliminée par le rein, c'est-à-dire que c'est une hémoglobinurie avortée.

Il resterait à démontrer pourquoi ce trouble dans le fonctionnement du grand sympathique aboutit chez ces malades à l'élimination de l'hémoglobine par l'urine, que l'hypérémie rénale est insuffisante à expliquer. Car c'est

là le gros point, celui qui a fixé surtout l'attention des observateurs qui ont invoqué pour expliquer cette fragilité du globule rouge, des altérations profondes de l'organisme. M. Hayem (Soc. méd. 7 juin 95) n'hésite pas à dire qu'il est nécessaire de faire intervenir une modification profonde du sang. Pour lui cette modification serait probablement d'ordre chimique, et capable à la fois de produire une modification des matières qui prennent part à la formation de la fibrine et une altération de l'hémoglobine.

M. Robin invoque un trouble de la nutrition générale qui, dans les cas observés par lui, se traduisait par un excès de la désassimilation azotée. Tout en reconnaissant le vague de cette formule, il lui semble nécessaire que la nutrition soit intéressée préalablement, que le trouble nutritif, soit univoque ou qu'il puisse y avoir plusieurs modifications des échanges. Quoiqu'il en soit de ces troubles nutritifs il est nécessaire d'admettre qu'ils sont essentiellement passagers et bénins. En effet, si l'hémoglobinurie paroxystique est sujette à de très nombreuses récurrences, il y a nombre d'observations où l'on voit de longs intervalles s'écouler entre deux manifestations de la maladie. Chez la malade que nous avons observée, il s'est écoulé quatre ans entre deux crises de la maladie, et, pendant ce temps, la malade vaquait à ses occupations et s'exposait au froid comme d'habitude ; elle eut même une petite fille qu'elle allaita.

M. Bucquoy a cité l'observation d'un homme qui guérit de sa maladie sans garder de susceptibilité particulière au froid extérieur (Obs. III). Enfin la première mani-

festation de la maladie survient en général chez des gens encore jeunes et en parfait état apparent de santé.

Aussi on a cherché dans les antécédents des malades pour voir si on ne trouvait pas l'explication de ce phénomène, et on a pu noter l'influence indéniable de deux causes : l'impaludisme et la syphilis.

L'impaludisme a été souvent noté dans les premières observations recueillies, c'est ainsi que le malade de Harley avait eu des accès de fièvre intermittente. De plus, certains médecins, comme Carré (Arch. de méd., nov. 1881), voulurent rapprocher ces faits de la fièvre bilieuse hématurique observée à Madagascar et aux Antilles. Et Du Cazal en 1881 insiste encore sur ce fait que son malade n'a jamais eu de fièvre intermittente, et qu'il n'a pas quitté Paris depuis 5 ans. Aujourd'hui, il n'est plus permis de rapprocher ces faits d'hémoglobinurie, survenus dans le cours d'accès palustres pernicioeux des cas essentiellement bénins d'hémoglobinurie paroxystique, et le traitement par le sulfate de quinine et le quinquina a toujours complètement échoué. On doit seulement retenir ce fait que l'impaludisme est une cause prédisposante.

Mais il est une autre influence qui dans ces dernières années a pris une importance considérable, c'est la syphilis ; importance telle que certains observateurs comme M. Lépine (Bull. méd. 1888), n'hésitent pas à dire que c'est la syphilis, qui, en dehors de l'impaludisme est la condition *sine quâ non* de la maladie.

Sans doute on a trouvé dans les antécédents de beaucoup de malades, la syphilis. De même chez de jeunes enfants on a vu des crises d'hémoglobinurie essentielle

évoluer en même temps que les manifestations de la syphilis héréditaire. Mais il y a encore des observations bien prises et complètes, où on ne relève pas trace de syphilis, où rien dans les antécédents ne permet de soupçonner cette maladie, et où, au contraire, l'examen des antécédents écarte l'idée de syphilis.

De plus, on a voulu voir une preuve de la nature syphilitique de cette affection, dans ce que certains malades ont guéri par le traitement ; mais ne voit-on pas des hémoglobinuriques, dont les crises disparaissent pendant longtemps, après un traitement ayant consisté uniquement dans le repos et le régime lacté ? Aussi, l'influence de la syphilis nous paraît avoir été exagérée beaucoup dans ces dernières années, et sans beaucoup de profit d'ailleurs, car on n'a jamais expliqué par quel mécanisme agissait cette infection, ni pourquoi, comme le faisait déjà remarquer M. Dumontpallier, en 1881, les cas d'hémoglobinurie étaient si rares alors que la syphilis est si fréquente. Il nous semble donc que si la syphilis a une action, ce ne peut être qu'une action prédisposante générale, affaiblissant l'organisme de même que certaines infections, comme une Broncho-Pneumonie dans le cas de Martel de Saint-Malo (Obs. IV) rapporté par Ferrand (24 février 88).

Enfin certains auteurs ont encore admis l'influence du rhumatisme comme prédisposant aux accès, opinion qui peut se rattacher à celle de M. Robin.

Il nous paraît donc plus juste d'admettre que ce qui prédispose à ce trouble spécial, ce sont des causes variées et multiples, qui sont dans certains cas le rhumatisme ou bien des altérations mal connues de la nutrition ; dans

des cas plus nombreux, l'impaludisme ; enfin dans tous les autres cas, la syphilis. D'après un relevé de Murri, on trouve sur 36 cas 15 fois la coexistence de la syphilis ; 14 fois les indications ont manqué ; dans 5 cas l'absence de syphilis est signalée. enfin dans deux cas il y eut doute. On voit donc d'après ce relevé que si la syphilis agit souvent, elle n'est pas la condition *sine quâ non*, comme le veut M. Lépine.



CHAPITRE III

Nature de la Maladie

Nous devons maintenant rechercher ce qui ressort de cette longue discussion pathogénique, et quelle est la nature de la maladie. Pour les auteurs qui, comme M. Courtois-Suffit, font de la syphilis la cause la plus importante de cette affection, l'hémoglobinurie paroxystique dite essentielle ne se distingue plus des autres hémoglobinuries, celles par exemple dues à la scarlatine ou au typhus. De même pour MM. Vaquez et Marcano, l'hémoglobinurie paroxystique n'est qu'un symptôme et non une entité morbide, symptôme relevant de causes diverses.

Pour ces auteurs, la physionomie si caractéristique de la crise disparaît devant le seul fait de l'hémoglobinurie qui seul absorbe leur attention. Les autres symptômes si particuliers, le frisson, le refroidissement des extrémités, la constriction épigastrique, ce fait si curieux de cette crise revenant seulement après l'exposition au froid, tout cela n'est rien ; et ils comparent cet accès à l'hémoglobinurie qui apparaît chez un individu profondément infecté, ne bougeant pas de son lit et pissant de l'hémoglobine

comme à un autre moment il a pissé de l'albumine. Aussi, pour ces auteurs, il n'existe que deux sortes d'hémoglobinurie : l'une ressortissant au cadre des maladies infectieuses, l'autre au cadre des intoxications.

D'autres auteurs ont cherché à faire de cette affection une maladie parasitaire, et cette idée provient toujours de ce que, comme les précédents, ils ne considèrent que le seul symptôme hémoglobinurie.

Cette idée a été surtout développée dans une revue générale de M. Barbier (Gazette hebdomadaire, 16 mars 95).

Cet auteur fait d'abord remarquer l'analogie qu'il y a entre l'accès bilieux hémoglobinurique et l'hémoglobinurie paroxystique a frigore ; pour lui, cette forme d'accès paludéen serait le type de l'hémoglobinurie paroxystique. Nous avons déjà dit ce que nous pensions de cette opinion, qui nous paraît ne pouvoir résister à la lecture attentive des observations dans les deux cas, non plus qu'à ce fait si simple et banal dans l'histoire de l'hémoglobinurie a frigore, de la reproduction des accès par l'exposition du malade au refroidissement. Puis, il rapporte l'observation de maladies à hémoglobinurie, observées chez des animaux, et dont l'origine parasitaire a été reconnue.

Babès a étudié une maladie des Bovidés connue sous le nom d'*hémoglobinurie du bœuf*, et qui sévit dans les contrées marécageuses de la Roumanie ; et il a pu isoler dans ce cas une bactérie spéciale longue de 0 μ . 5 à 0 μ . 7 divisée longitudinalement en deux, et qu'il a appelée *hématococcus*. Il a trouvé cet organisme dans les globules rouges, dans les œdèmes, et dans les capillaires viscéraux. Il a pu en obtenir des cultures, mais difficilement ; quant

aux inoculations elles ne réussissent aussi que difficilement et seulement si on emploie des doses trop élevées.

M. Babès a insisté sur ces différents caractères, dans deux communications successives à l'académie des sciences en 88 et 90. En 1892 il observa une épizootie du même genre sévissant sur les moutons, et trouva dans le sang de ces animaux un *coccus* voisin de *l'hématococcus*. Et pour M. Babès, il s'agirait dans ces deux cas, de parasites appartenant à un groupe intermédiaire entre les bactéries et les protozoaires.

Peu après, et sans connaître les résultats de M. Babès, un observateur américain, Smith, observant une maladie du bœuf dite *maladie du Texas*, et analogue à celle de la Roumanie, trouva aussi dans le sang, pendant l'acmé fébrile, des organismes de forme ovale ou piriforme, doués de mouvements amiboïdes, et colorables par le bleu de Loeffler ; il les rangea parmi les protozoaires, sous le nom de *Pyrosoma Bigeminum*.

Dans l'hémoglobinurie du gros bétail, observée en Finlande par MM. Ali-Krogius et van Hellius (arch. de méd. expér. 1^{er} mai 1894), ces auteurs ont retrouvé dans le sang des animaux atteints, des protozoaires analogues à ceux de M. Smith.

Dans ces différents cas, il paraît bien s'agir de maladies infectieuses ayant entre elles des rapports plus ou moins étroits, et dont l'avenir démontrera les liens exacts qui les unissent et la place que le parasite doit occuper dans l'échelle des êtres.

Mais quelle est donc cette maladie ?

Elle est caractérisée par de l'abattement et de la fiè-

vre, de l'albuminurie au début, puis de l'hémoglobinurie, une anémie rapide, et la mort arrivait en deux ou trois jours en hyperthermie et avec affaiblissement du cœur.

Les lésions consistent en des œdèmes sanguinolents, dans le cas de l'épizootie de Finlande; et dans le cas de Babès, en des érosions hémorragiques de l'estomac et de l'intestin, des œdèmes et des hémorragies sous-péritonéales, en de la tuméfaction des ganglions rétro-péritonéaux, du foie et des reins.

Qu'y a-t-il de commun entre cette affection si grave à brève échéance et caractérisés par ces multiples lésions et l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*? Un seul symptôme est commun, l'hémoglobinurie, tout le reste est différent: et si tout, dans la maladie des Bovidés, conduit à l'idée d'une maladie parasitaire, rien au contraire n'y fait penser dans l'hémoglobinurie *a frigore*; et nous ne savons pas qu'on en ait jamais observé d'épidémie, ni qu'on ait relevé jamais l'influence tellurique.

Néanmoins, M. Barbier, non plus que M. Courtois-Suffit, dans le Manuel de Médecine, n'hésitent pas à conclure, qu'il faut penser à la possibilité d'un parasite sanguin, plus ou moins analogue à l'hématozoaire de Laveran.

D'autre part, M. Lion, dans une communication à la Société de Biologie (Soc. Biol. 20 décembre 1894), relate l'observation d'un homme qui fut pris d'accès d'hémoglobinurie, et qui mourut au bout de quatre à cinq jours. L'hémoglobinurie disparut peu de temps avant la mort. A l'autopsie, on trouva une néphrite aiguë, et une infection par le *Proteus vulgaris*, qu'on trouva dans le foie, les reins, la rate. Dans ce cas, il s'agit encore d'une maladie

générale infectieuse ayant présenté parmi ses symptômes des poussées d'hémoglobinurie, liée d'ailleurs à de l'hémoglobinhémie, et non de la véritable hémoglobinurie paroxystique.

Les recherches bactériologiques, chez les individus atteints d'hémoglobinurie paroxystique, sont d'ailleurs restées infructueuses. L'examen du sang fait par Messieurs Hayem et Lesage dans un cas, n'a donné aucun résultat ; de même le sangensemencé par MM. Siredey et Garnier n'a pas donné de cultures. Il faut citer pourtant le cas de Schreiber-Stuhlweissenburg, qui a décrit un ver microscopique trouvé dans une urine hémoglobinurique, mais cet animal venait plutôt des organes génitaux de la malade que de ses organes urinaires. Enfin, le cas de Baginsky, qui, chez un enfant de trois ans et demi, a trouvé des vers qui seraient, d'après Virchow, une variété de Nématodes, et causeraient les accès (?)

De toute cette discussion, il résulte que quelque faveur que paraisse avoir, auprès de certains auteurs, l'idée de parasitisme dans cette affection, nous ne partageons pas cet avis. Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous paraît impossible de l'adopter, quand on a pu suivre un seul cas typique de cette affection, et qu'on a lu attentivement les observations. Et nous nous rattachons à la théorie que nous avons déjà mise en relief dans la pathogénie, c'est-à-dire à la *théorie nerveuse*.

L'origine nerveuse de la maladie a déjà été admise par des observateurs plus anciens, Bartels, Botkin et à leur suite Rosenthal et Eulenburg qui donnèrent à cette affection le nom d'*hémoglobinurie nerveuse*.

Murri aussi, sans s'expliquer clairement sur la nature de la maladie, arrive à cette conclusion, qu'il faut admettre deux conditions indispensables : un état d'excessive hyposthénie des centres des actions reflexes vaso-motrices, et un état maladif des organes producteurs des globules rouges.

Salle fait de cette maladie une névrose vaso-motrice et de nature hématopoiétique.

Un certain nombre d'auteurs, et entr'autres Delabrosse, insistent sur la part qui revient au système nerveux. Pour Delabrosse, beaucoup d'hémoglobinuriques sont des nerveux et le désordre nutritif qu'il admet avec son maître A. Robin, est sous la dépendance du système nerveux (comme l'uricémie).

Bristowe et Copeman (Obs. V) ont insisté sur les rapports de l'hémoglobinurie avec la maladie de Raynaud; leur malade avait vu ses doigts de pieds devenir bleus et froids, et un processus ulcéreux entraîner la chute des ongles de plusieurs orteils.

Saundby (Medical times and gazett, 1880), cite deux cas qui doivent être considérés comme héréditaires ; un jeune homme et sa sœur furent atteints d'hémoglobinurie, le père ayant présenté des symptômes qu'on peut rapporter à cette affection.

Pour nous, avec Ralfe et Van Noorden, nous rapprochons cette maladie de l'albuminurie intermittente ; ce sont deux affections connexes, caractérisées toutes deux, par des accès survenant chez des individus en bonne santé apparente, et à la suite de causes occasionnelles minimales et toujours les mêmes, accès enfin que l'on peut

reproduire en faisant agir ces mêmes causes. L'accès lui-même est caractérisé surtout par des symptômes nerveux qui, dans ces cas, paraissent ressortir surtout à la sphère du grand sympathique.

Pour nous, il s'agit bien dans ces cas, d'une entité morbide distincte n'ayant que le nom de commun avec les autres variétés d'hémoglobinurie.



OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mesnet. Archives générales de Médecine, mai 1881)

Homme de 37 ans, ébéniste, entré à l'hôpital Saint Antoine le 4 janvier 1881.

Syphilis il y a quatre ans, soigné pendant trois mois à l'hôpital du Midi. Rien depuis. Pas de fièvres intermittentes.

Il y a deux ans, ictère qui dure trois à quatre semaines.

Pas d'himophilie.

Depuis trois ans il rend des urines rouges chaque fois qu'il a froid et surtout froid aux pieds ; ces accidents ne reviennent que l'hiver, et encore il les évite en restant au chaud.

Le 4 janvier, il est décoloré, teinte jaune cachectique ; au cœur, léger souffle à la base, au 1^{er} temps, se prolongeant dans les vaisseaux du cou. Les autres organes normaux.

Le 6 janvier, on fait descendre le malade au jardin, par une température de 0° ; au bout de 15 à 20 minutes la crise éclate : sensation et froid aux pieds, frissonnements, céphalalgie, demi vertige, constriction épigastrique, engourdissement, mal au cœur sans nausées ni vomissements. La température monte à 38°. Urine sanguinolente, vin de Bordeaux, contenant de l'albumine, de l'hémoglobine, pas de globules. A une heure, urine, vin de

Malaga ; à deux heures, de même ; à trois heures, vin de Bordeaux ; à cinq heures, état normal, l'albumine disparaît.

L'expérience renouvelée plusieurs fois a toujours réussi.

Quelques jours après l'attaque, la teinte jaune de la peau disparaît, mais elle reste pâle. La quantité d'urine des 24 heures est de 1200 à 1400 grammes, la densité de 1015 à 1020 ; urée 20 à 22 grammes ; pas d'albumine ni de sucre, pas d'acide oxalique.

L'examen du sang fait par M. Hayem a montré une anémie au 1^{er} degré ; les globules rouges sont peu altérés, normalement riches en hémoglobine.

OBSERVATION II

Du Cazal. (Société médicale des Hôpitaux, 9 décembre 1881, p. 334)

Prévost, âgé de 29 ans, garde républicain, entre au Val-de-Grâce le 2 octobre 1881.

Pas de syphilis, pas d'alcoolisme. Une pleurésie en 1879. Pas de fièvres intermittentes.

Le 1^{er} accès eut lieu le 11 août à huit heures du matin ; grand frisson, claquement de dents ; il se couche, transpire et émet des urines rouges. Le soir il était complètement remis ; le lendemain urines normales.

2^e accès le 29 août, mêmes symptômes, mais d'intensité moindre ; et le malade ne s'aperçut pas que ses urines fussent colorées.

3^e accès le 30 août, urines colorées.

Prévost entre alors à l'infirmerie, où on le soigne avec le sulfate de quinine et le quinquina. Les accès ne reparurent plus.

Mais dans la dernière semaine de septembre, ils se montrèrent de nouveau avec toute leur intensité et il fut envoyé à l'hôpital.

Homme maigre, très pâle. Souffle doux à la base du cœur, se prolongeant dans les vaisseaux du cou. Urines : quantité 2500 c. c., densité 1010 à 1013 ; urée 13 gr. 04 ; pas d'albumine.

Le 21 novembre, par une température de 10°, on envoie le malade se promener dans le jardin ; au bout d'une heure il remonte avec tous les phénomènes caractéristiques de l'accès ; la température monte à 38°7 ; les premières urines, émises à midi, sont fortement colorées en noir ; puis les autres sont de moins en moins colorées. Ces urines examinées par M. Gessard, pharmacien au Val-de-Grâce, renferment de l'hémoglobine et aucun autre pigment anormal. Cet accès a pu être reproduit plusieurs fois dans les mêmes conditions.

OBSERVATION III

Bucquoy (société médicale des hôpitaux, 9 décembre 1881.)

En 1864, avant que l'hémoglobinurie paroxystique ne soit connue, M. Bucquoy a observé un malade de 35 ans, robuste mais anémique ; pas de signes d'albuminurie. Il avait souvent des urines sanguinolentes après être sorti quelque temps dans la rue ; au bout de quelques heures, les urines redevenaient claires.

Cet homme resta malade quelques mois, puis il guérit et ne garda aucune susceptibilité au froid. Il alla depuis, à la suite de la Commune, sur les pontons de Cherbourg, et ne mourut que beaucoup plus tard d'accident.

OBSERVATION IV

Marlet, de Saint-Malo, rapportée par Ferrand (société médicale des hôpitaux, 24 février 1888.)

Jeune homme de 16 ans, de taille athlétique ; tempérament lymphatique, mais sans manifestations locales. Aucun soupçon de syphilis acquise ou héréditaire. Pas de fièvre intermittente.

En 1881, broncho-pneumonie assez sérieuse, ayant débuté le 16 juin, suivi d'amaigrissement notable.

Le 27 août suivant, le malade étant bien rétabli, prit un bain de mer par un beau temps. A la suite, il eut un accès d'hémoglobinurie avec sensation de froid, broiement douloureux de l'estomac et de l'intestin, urines foncées. Le lendemain, nouvel accès à la suite d'une longue promenade et les urines restent foncées plus longtemps que la veille. Après repos, régime lacté, les accès ne reparaissent plus, et depuis le malade n'en a pas représenté, mais ses urines sont pâles, il a quelquefois des douleurs lombaires, surtout après une marche prolongée.

OBSERVATION V

*Bristowe et Copeman, dans une communication
le 29 avril 1889 à la société médicale de Londres. (Société
médicale 1881, p. 151.)*

Malade de 41 ans, syphilis il y a 20 ans, ni rhumatisme, ni fièvre intermittente.

En janvier 1886, ses orteils devinrent bleus et froids à la suite d'un processus ulcéreux qu'on prit pour des engelures ; les ongles de plusieurs orteils tombèrent. L'hiver suivant, l'urine devint foncée par moments ; maux de tête, attaques de frissons avec un peu d'ictère.

En janvier dernier à son entrée à l'hôpital Saint-Thomas, on constata un léger ictère avec amaigrissement. Température normale. Urine limpide, acide, un peu albumineuse. Densité 1018.

Le 14 janvier, après une courte promenade en plein air, il eut des frissons, avec lividité des pieds et des mains, fièvre. Urine chargée d'hémoglobine et d'albumine. Le lendemain, ces symptômes avaient disparu, mais les globules étaient crénelés et difformes. Quelques jours après, nouvelle promenade et nouveaux accidents. A chaque fois, diminution du nombre des globules rouges et hémoglobinurie. On fait l'expérience d'Erlich et on trouve le sérum hémoglobinurique.

OBSERVATION VI.

Lépine (bulletin médical, 15 janvier 1888, n° 4.)

Homme de 30 ans, maçon. Syphilis il y a quelques années.
Bien portant jusqu'en octobre 1886.

En faisant les manœuvres comme réserviste, il est saisi par le froid un matin de gelée blanche. Sensation de faiblesse, urines sanguinolentes. Pendant 15 jours, il éprouve les mêmes phénomènes, et il rentre à l'Hôtel-Dieu.

L'été suivant santé parfaite. Aux premiers froids, les accidents reparaissent, et au bout de trois jours, le 15 octobre, il

rentre à l'hôpital. Faiblesse, anémie, ictère conjonctival, urine foncée. La coloration disparaît par le séjour dans la salle.

OBSERVATION VII

Marmasse, in thèse Brandt, 1895, Paris.

Charles R..., 41 ans, courtier en bijouterie, entre le 24 février 1893, service de M. le docteur Troisier, à Lariboisière, salle Bazin. Santé toujours bonne, pas de maladie antérieure.

Début en 1888, brusquement, sans symptômes prémonitoires, par l'impression du froid.

En 1889, le malade reste 4 mois dans le service de M. Pottain et sort amélioré.

Les crises sont plus rares et moins fortes en été.

Depuis un mois les accès sont plus répétés, les urines plus foncées. A chaque miction sanglante, sensation de courbature générale, fugace, durant seulement trois à quatre heures et accompagnée d'élévation de température pouvant atteindre 42°. Au spectroscope, oxyhémoglobine ; pas trace de globules.

Sorti le 23 mars.

OBSERVATION VIII

Brandt. (Thèse Paris, 1895).

Jean-Marie B..., âgé de 45 ans, forgeron, entre dans le service de M. le Pr Hayem, à St-Antoine, le 6 mars 1895, salle Béhier.

Pas de maladie antérieure, sauf en 1876 où il eut un panaris à l'annulaire gauche ayant duré 3 mois. Pas de syphilis.

En janvier 1886, 1^{er} accès après refroidissement.

Depuis crises semblables tous les ans, et plusieurs fois chaque hiver.

Homme robuste, à teint coloré. Rien de particulier aux différents appareils, les reins sont un peu douloureux à la palpation. L'accès est provoqué par le froid ; il est typique, avec malaise général, baillement, la face devient blême avec des nuances bleuâtres ; le malade est obligé de se coucher ; au bout d'une heure environ, urines vert noirâtre ; en moins de deux heures, l'urine a repris son aspect normal, et il peut reprendre son travail sans fatigue. A l'examen spectroscopique, raies d'oxyhémoglobine, de méthémoglobine et d'urobiline.

OBSERVATION IX

Boursier (Ann. des mal. des org. gen. urinaires, 1892).

M. de Tiflis, 41 ans, arrive à Contréxeville le 3 juin 1890.

Syphilis en 1880.

En 1882, début des accès d'hémoglobinurie, avec sensation de froid aux pieds, petits frissonnements, malaise général, etc., urines noires couleur café ; température de 37° à 38° pendant l'accès. Durée de l'accès 5 à 6 heures au moins.

En 1886 et 1887, deux crises franches de coliques néphrétiques, terminées par l'expulsion de 2 petits graviers noirâtres et irréguliers d'oxalate de chaux. Depuis douleurs du côté gauche.

Actuellement, les urines présentent un dépôt d'oxalate de chaux, pas d'albumine. La région rénale gauche est douloureuse, le rein est augmenté de volume. Rien au cœur. Quelques trou-

bles digestifs ; quelques râles disséminés dans la poitrine, surtout à droite et en arrière.

Le 2 juillet, par un temps humide et froid, accès d'hémoglobinurie à la suite d'impression de froid aux pieds ; dans la journée, l'accès était terminé.

Puis nouveaux accès, déterminés à volonté par le refroidissement. La présence de l'hémoglobine dans l'urine est constatée au spectroscope.

L'intérêt de cette observation réside dans la coexistence de la gravelle oxalique.

OBSERVATION X

Siredey et Garnier. (Soc. med. des Hôpitaux, 7 juin 1895)

C... Pauline, âgée de 37 ans, est entrée le 28 avril 1895, salle Corvisard, n° 5, à l'hôpital Saint-Antoine, service du docteur A. Siredey.

Dans les antécédents, on ne relève qu'une affection du genou droit à l'âge de 19 ans, terminé par ankylose ; à 20 ans une pleurésie. — Six grossesses, cinq enfants avec un premier mari, et un avec le second ; sur ces six grossesses une seule ne vint pas à terme et fut interrompue à 7 mois par une fausse couche, provoquée, au dire de la malade, par un violent effort. Cette fausse couche d'ailleurs était suivie de deux grossesses normales, venues à terme ; tous les enfants sont morts, choléra, méningite, rougeole, deux du croup. — Migraines coïncidant avec les époques menstruelles. Pas d'hémoglobine, pas de fièvres intermittentes, pas de syphilis.

Début. — Première atteinte de la maladie il y a 4 ans, en

janvier 1891 ; brusquement, à l'atelier, elle fut prise de violents frissons accompagnés de sensation de constriction épigastrique, suivi bientôt de nausées, vomissements, douleur intense dans la région lombaire ; puis émission d'urine rouge. Les jours suivants les mêmes symptômes reparaissaient chaque fois que la malade voulait sortir. Elle entra alors à Necker, chez M. Guyon, y resta trois mois et sortit guérie.

Depuis cette époque jusqu'à la fin d'avril 1895, Pauline C... fut très bien portante. Elle travaillait régulièrement, allait laver son linge au lavoir en hiver comme en été, sortant par tous les temps, sans prendre de précaution spéciale contre le froid, sans qu'il survint de crise nouvelle.

Elle eut, dans cet intervalle, un enfant qu'elle allaita ; c'est cette petite fille qui est morte du croup, il y a deux mois. En même temps, son mari entra à l'hôpital Saint-Louis, pour une affection chirurgicale.

La mort de cette fillette et la maladie de son mari l'éprouvèrent beaucoup, et, le 24 avril, elle fut prise d'un accès semblable à celui qu'elle avait eu déjà en 1891. L'accès éclata brusquement à l'atelier comme la première fois et évolua de même. Le lendemain, la malade étant retournée à l'atelier, eût un nouvel accès, de même les jours suivants. Elle entre à l'hôpital le 28 avril.

Femme pâle, lèvres et gencives faiblement colorées ; pas d'ictère. Pas de trouble viscéral, sauf un souffle systolique à la base du cœur. La malade se plaint de faiblesse, d'une sensation de langueur, et d'une douleur persistante à la région lombaire. Un peu de sensibilité des reins à la palpation. Les urines sont claires, limpides, un peu pâles, leur quantité est de 2 l. à 3 l. 1/2, la densité de 1015 ; pas d'albuminurie, ni de sucre. La malade avait apporté dans un flacon de ses urines foncées qui au spectroscope présentent les traces de la méthémoglobine.

Le 3 mai, elle sort vers 2 heures de l'après-midi, par une température de 15 à 17° ; au bout de trois quarts d'heure, elle a un malaise léger, ses urines ont une teinte vineuse, qui disparaît aux mictions suivantes.

Le 4 mai, elle descend au jardin, vers 7 heures du matin ; au bout de quelques instants, elle éprouve un violent malaise et l'accès typique se déroule.

Le 16 mai, la malade qui était sortie les jours précédents sans inconvénients, sort encore malgré un abaissement assez sensible de la température extérieure qui n'est plus que de 9 à 10° au maximum. Au bout d'une demi-heure, elle est prise de son malaise, remonte dans la salle, et l'accès éclate. Fréquentes envies d'uriner, mais elle ne peut le faire qu'au bout de trois quarts d'heure, et émet alors de l'urine acajou ; un peu plus tard, nouvelle miction, urines vin de Porto. Puis, la coloration baisse et devient normale le soir.

Le 21 mai, elle a une crise avortée ; sortie vers une heure de l'après-midi par une température de 21 degrés, elle a le temps de regagner son lit dès le début de son malaise : elle a des nausées, baillements, douleurs lombaires et frissons légers, mais ces symptômes s'atténuent vite, et l'urine rendue n'a qu'une teinte acajou, rappelant celle des urines hémaphéiques ; elle renferme de l'albumine en quantité notable ; mais on ne constate pas au spectroscope les raies de la méthémoglobine ni la raie de l'urobilin. Le chloroforme et l'acide nitrique ne donnent pas les réactions de l'hémaphéine. L'urine émise deux heures plus tard, a une couleur normale et ne renferme pas d'albumine.

L'examen du sang, fait dans l'intervalle des accès, montre que le nombre des globules rouges est diminué, mais que la richesse globulaire est voisine de la normale. Les globules sont réguliers, bien conformés.

Des cultures du sang recueillies aseptiquement ont été faites sur gélose et sur sérum, sans donner de résultat.

L'expérience d'Erlich montre le sérum coloré, mais aussi bien dans le tube provenant du doigt non refroidi que dans l'autre ; il était même plus coloré dans le premier. Le lendemain il y avait dissolution du caillot, complète dans le tube provenant du doigt non refroidi.

Le 5 juin du sang est pris au moment d'une crise. Le sang se coagule très rapidement, le sérum est très fortement coloré en rouge dans ses parties inférieures en contact avec les caillots mais est d'un rose plus clair dans la couche superficielle ; on distingue même à la surface une lamelle de liquide qui avait un peu l'apparence jaunâtre. Le lendemain la redissolution du caillot était presque complète.

Dans le courant de juin le malade sort de l'hôpital ne présentant plus de crise.

OBSERVATION XI

*Inédite due à l'obligeance de M. le Docteur Siredey, médecin
de l'hôpital Saint-Antoine et de M. Garnier, interne
des hôpitaux.*

C'est la suite de l'observation précédente.

Pauline C... rentre le 22 octobre 1895 à l'hôpital St-Antoine, salle Corvisard n° 19, service de M. le Dr A. Siredey.

Depuis qu'elle est sortie de l'hôpital ; en juin dernier, la malade a toujours été bien portante. D'ailleurs durant tout cet été, elle se couvrait beaucoup.

Il y a 45 jours environ, vers le commencement du mois, elle a eu

une nouvelle crise. Il faisait froid ce matin-là ; la malade alla à l'atelier comme d'habitude, et dès l'arrivée à l'atelier, elle ressentit le début de son malaise ; elle reconnut dès l'instant ce qu'elle allait avoir et comme elle l'avait déjà fait, annonça qu'elle allait uriner du sang. Elle avait la sensation de froid aux pieds, de petits frissonnements sur le corps, des étourdissements, une douleur lombaire assez vive ; en même temps, elle claquait des dents, et ressentait la sensation de constriction épigastrique ; elle compara cette sensation à une boule qui lui remontait vers la bouche et qui l'étoufferait. Elle rentra chez elle, se coucha, et émit alors des urines noires. Dans la journée, elle resta couchée et ses urines devinrent peu à peu de moins en moins foncées. Le lendemain elle reprit son travail. Les jours suivants, elle continua à travailler, mais elle était mal à l'aise, fatiguée.

Le 21 octobre, elle eut une nouvelle crise, plus forte que la première. Elle débuta vers 10 heures du matin, par des vomissements, douleurs de reins, sensation d'engourdissement des extrémités, sensation de boule remontant à la bouche et l'étouffant. La malade se fit alors ramener chez elle ; on la soutenait, et elle sentait à peine le sol en marchant. Elle se coucha en arrivant chez elle et eut alors un frisson violent, avec claquement de dents, et elle émit des urines rouges. Toute la journée, elle resta mal à l'aise ; elle se plaignait de maux de tête, d'engourdissements et ce n'est que vers 4 heures du soir qu'elle commença à se trouver mieux. A partir de ce moment, l'urine devint de moins en moins foncée, et ce n'est que la nuit suivante qu'elle arriva à la normale.

Le lendemain 22, la malade se décide à revenir à l'hôpital, en apportant un échantillon de ses urines de la veille. La malade est pâle, anémiée, la muqueuse un peu décolorée ; elle n'est pas sensiblement plus fatiguée que lors de son premier séjour dans la salle. Le souffle de la base du cœur existe toujours ; la

palpation des reins est douloureuse. L'échantillon d'urine apporté par la malade est d'un beau grenat foncé quand on regarde sa transparence ; si on le voit dans le vase au pied du lit et éclairé directement, il est très foncé, presque noir. Au spectroscope on constate les raies de la méthémoglobine.

La malade est mise au repos et au régime lacté, au bout de quelques jours on la remet au traitement par la teinture de Mars, cinq gouttes matin et soir comme lors de son premier séjour.

Les urines, depuis que la malade est à l'hôpital, sont toujours en quantité élevée, en général au dessus de 2 litres ; leur couleur est pâle, leur densité un peu diminuée ; mais jamais on ne constate d'albumine même à l'état de traces. Bientôt la malade s'améliore elle se lève dans la salle, et aide au service ; puis, comme la température est assez douce, on lui permet de descendre au jardin, ce qu'elle peut sans inconvénient.

Le 24 novembre, le temps étant froid et pluvieux, la malade descendit au jardin. Au bout d'un quart d'heure, elle remonta se sentant mal à l'aise, et se coucha. Elle avait des frissons, un peu de tremblement, ses pieds et ses mains étaient froids, mais non glacés ; pas de cyanose, douleur lombaire, nausées, mais pas de vomissements. L'urine qu'elle émit alors avait une coloration normale, mais à l'examen on constata la présence de l'albumine en quantité notable, ainsi que des urates en excès (acide nitrique, chaleur et acide acétique) ; avec un tube d'Esbach on trouva 0,20 à 0,25 d'albumine environ. La malade ne tarda pas à se réchauffer ; la 2^e miction donna une urine un peu plus colorée que la première, mais non pas rouge ; cette urine examinée au spectroscope ne présentait pas les raies de l'hémoglobine ; elle contenait encore de l'albumine, mais en faible trace ; l'acide nitrique ne se révélait pas ; par la chaleur on avait un léger nuage à peine perceptible mais certain ; le réactif de Tanret

seul, donnait un précipité franc. Dès midi, la malade ne se ressentait plus de rien.

Somme toute, nous avons assisté ici à une crise avortée, fruste, où il y eut seulement tout le syndrome nerveux et l'albuminurie.

Au bout de quelques jours, cette malade qui allait beaucoup mieux, voulut rentrer chez elle et quitta l'hôpital.



CONCLUSIONS

1° L'hémoglobinurie paroxystique essentielle ou *a frigore*, est une affection caractérisée cliniquement par deux sortes d'accès : les crises complètes avec hémoglobinurie, et les crises avortées avec albuminurie sans hémoglobinurie.

Dans ces crises ce qui domine ce sont les symptômes nerveux.

2° La pathogénie de cette affection nous montre le rôle important qui revient au système nerveux et en particulier au grand sympathique.

Les causes de l'accès agissent en déterminant une excitation périphérique qui met en jeu un réflexe. Ce réflexe a des aboutissants multiples, entr'autres le rein.

Le mécanisme de l'hémoglobinurie est complexe ; elle paraît dûe à une altération du rein et à une modification du sang, d'ordre chimique, pouvant être passagère, et n'ayant pas en tous cas la gravité que l'on s'est plu à reconnaître.

3° Au point de vue de sa nature cette affection est bien une entité morbide elle ne paraît pas devoir être considérée comme une maladie parasitaire mais comme une maladie nerveuse.

Vu :

Le Président de la Thèse,
STRAUS.

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Harley. — Médico surgical transactions. London 1865 (in intermittent hæmaturia with remarks upon its Pathology and Treatment 161, 173).

Lichtheim. — Sur l'hémoglobinurie périodique (Volkman's Sammeung n° 134, Leipsig, Breitkopf et Hartel, 1878).

Murri. — Gazette Médicale de Bologne, 1879.

Lépine. — Revue mensuelle de médecine et chirurgie, 1888 (de l'hémoglobinurie paroxystique).

Ramlot. — Revue critique. Pathogénie de l'hémoglobinurie *a frigore*. Revue de Médecine, 1880.

Mesnet. — Bulletin de l'Académie de Médecine, 1881, 2^e série, Tome X, p. 372. Archives générales de Médecine, Paris 1881, p. 513.

Du Cazal. — Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, 9 décembre 1881.

Torio. — Thèse de Paris, 1881.

Barrion. — Thèse de Paris, 1884, p. 281.

Hénocque. — Article Hémoglobinurie. Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales.

Lépine. — Bulletin Médical, n° 4, 15 janvier 1888.

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, année 1888 (séances du 18 et 24 février, 13 avril, 25 mai, 13 et 27 juillet).

Giraudeau. — Archives générales de Médecine, 1889, tome 24 (de l'hémoglobinurie paroxystique).

Joseph. — Œdème aigu circonscrit de la peau avec hémoglobinurie (Verhandl. d. dermat. Gesellsch. Prague, 1889).

Delabrosse. — Thèse de Paris, 1889.

Hayem. — Société Médicale des Hôpitaux, 8 mars 1889.

Cimbali. — Hémoglobinurie paroxystique (Archiv. Italian di clinic. med., juin 1889).

Bristowe. — Remarque sur un cas d'hémoglobinurie (Brit. med. Journ., p. 998, mai 1890).

Babès. — Sur les microbes de l'hémoglobinurie du bœuf. Académie des Sciences, 14 avril 1890. — Expériences relatives à la transmissibilité de l'hémoglobinurie aux animaux. Académie des Sciences, 5 mai 1890.

Chéron. — L'hémoglobinurie. Revue Générale. Gazette des hôpitaux, 10 mai 1890.

Bristowe et Copeman. — Paroxysmal hémoglobinurie (Lancet. London, 1889).

Brunelle. — Observation d'hémoglobinurie paroxystique (accès provoqués). Bulletin médical du Nord, 1891, n° 9.

Azalbert. — Thèse de Paris, 1892, n° 161.

Potain. — Un cas d'hémoglobinurie. Gazette des Hôpitaux, 12 novembre 1891.

Tessari. — Recherches sur le sang et l'urine d'un adulte atteint d'hémoglobinurie paroxystique. (Rivista Veneta di Scienze medicale, 1891).

Copeman. — The pathology of paroxysmal hæmoglobinuria ; an experimental research. (Practitioner, septembre 1890).

Boursier. — Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique a frigore. (Annales des Maladies des organes génito-urinaires, avril 1892).

Brault. — Article hémoglobinurie du Traité de médecine Charcot et Bouchard, Paris 1893.

Lion. — Hémoglobinurie et infections. Société de biologie, 29 Décembre 1894.

Bécart. — Thèse de Paris 1894-95, n° 351.

Brand. — Thèse de Paris 1894-95, n° 317.

Courtois Suffit. — Article hémoglobinurie dans le Manuel de médecine de Debove et Achard.

Courtois-Suffit. — Hémoglobinurie et hérédo-syphilis. Médecine moderne, 2 mars 1895.

Loumeau et Peytoureau. — Progrès Médical, 1^{er} juin 1895.

Gallois. — Revue générale. Bulletin Médical, 10 novembre 1895.

Barbier. — Gazette hebdomadaire, 16 mars 1895.

Vaquez et Marcano. — Archives de Médecine expérimentale, Janvier 1896.

On trouvera la Bibliographie complète dans l'article d'Henocque du dictionnaire de Dechambre et dans la thèse de Delabrosse, 1889.

